

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THÈSE **251** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE LAMY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Amiens (Somme), le 18 Décembre 1895

Travail de l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine

LA RÉACTION DE DICK

ET

l'Immunité vis-à-vis de la Scarlatine

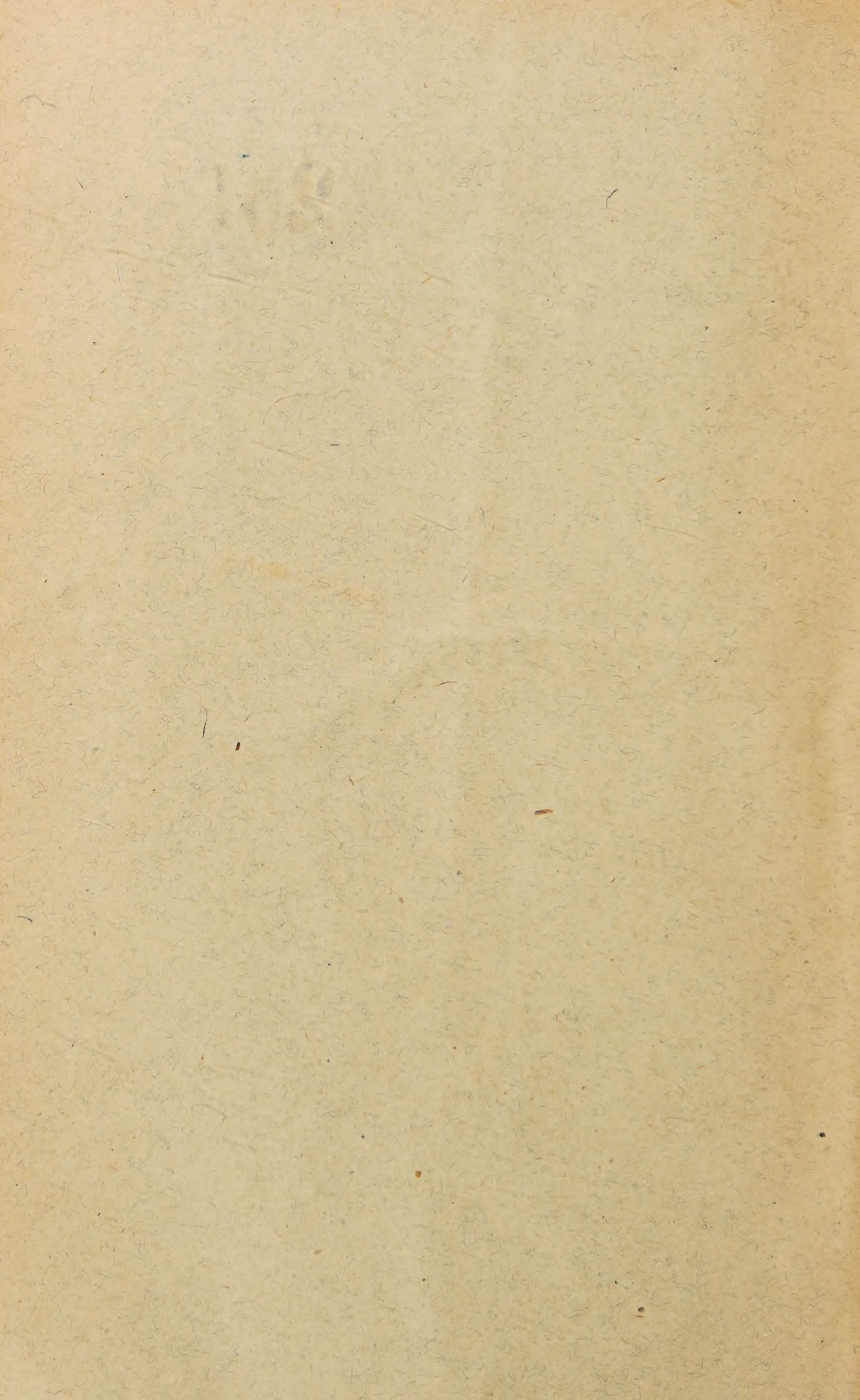
Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1927



THESE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1927

THESE **231** N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE LAMY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né à Amiens (Somme), le 18 Décembre 1895

Travail de l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine

LA RÉACTION DE DICK

ET

l'Immunité vis-à-vis de la Scarlatine

Président : M. LÉON BERNARD, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1927



I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	RATHERY.
	GILBERT.
Clinique médicale.	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J -L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Professeur sans chaire.	ROUVIERE.
	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale	HOVELACQUE.	Anatomie.
AUBERTIN	Pathologie médicale	JOYEUX	Parasitologie.
BASSET	Pathologie chirurgi- cale	LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.	LARDENNOIS.	Pathologie chirurgi- cale.
BINET	Physiologie.	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngolo- gie.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.	LÉVY-SOLAL.	Obstétrique.
BRULÉ.	Pathologie médicale.	LHERMITTE	Pathologie mentale.
CADENAT	Pathologie chirurgi- cale.	LIAN.	Pathologie médicale.
CHAMPY.	Histologie.	MATHIEU.	Pathologie chirurgi- cale.
CHIRAY.	Pathologie médicale.	METZGER.	Obstétrique.
CLERC.	Pathologie médicale.	MONDOR.	Pathologie chirurgi- cale.
DEBRÉ.	Hygiène.	MOURE.	Pathologie chirurgi- cale.
I. de JONG.	Anatomie pathologi- que.	MULON.	Histologie.
DUVOIR	Médecine légale.	PHILIBERT.	Bactériologie.
ÉCALLE	Obstétrique.	RICHET Fils.	Physiologie.
FIESSINGER	Pathologie médicale.	VAUDESCAL.	Obstétrique.
FOIX.	Pathologie médicale.	VERNE.	Histologie.
GARNIER.	Pathologie expéri- mentale.	VELTER	Ophtalmologie.
HARVIER.	Pathologie médicale.		
HEITZ-BOYER.	Urologie.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
GOUGEROT.	Pathologie médicale.	RETTERER.	Histologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.	TANON.	Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LÉPER.	Clinique médicale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.	RIBIERRE	Clinique médicale.
LEREBoullet. .	Clinique médicale in- fantile.	SCHWARTZ. . . .	Clinique chirurgicale.
		VILLARET. . . .	Clinique médicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . . .	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adul- tes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROBERT DEBRÉ

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

M. LE PROFESSEUR KIRMISSON

M. LE DOCTEUR JOSEPH BELIN (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR PAUL BAR

M. LE DOCTEUR ROBINEAU

Externat

M. LE PROFESSEUR JEANSELME

M. LE DOCTEUR COURTOIS-SUFFIT

Internat Provisoire

1922-1923 } M. le DOCTEUR LOUIS RAMOND
 } M. LE DOCTEUR AVIRAGNET

Internat

1923-1924 M. LE DOCTEUR LOUIS GUINON

1924-1925 M. LE DOCTEUR P. EMILE WEIL

1925-1926 } M. LE DOCTEUR LOUIS RAMOND
 } M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. MÉRY
 } M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROBERT
 DEBRÉ

1926-1927 M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

A MES AUTRES MAITRES

MM. LES DOCTEURS

J. MILHIT ET PAUL CHEVALLIER

MÉDECIN DES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR PORTES

ACCOUCHEUR DES HOPITAUX

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

M. LE DOCTEUR LOUIS MARTIN

M. LE DOCTEUR A. PETTIT

M. G. RAMON

A MM. LES DOCTEURS :

HENRI BONNET, M. BROUSSOLLE, CHARRIER,

MARCEL LELONG, OBERLIN, R. TURQUETY

Nous tenons à remercier ici M. le Professeur
A. B. MARFAN, MM. les Docteurs GRENET et GUILLE-
MOT qui nous ont libéralement ouvert leurs services.
Sans leur concours, il eût été impossible de poursui-
vre ce travail.

AU DOCTEUR F. F. RUSSELL
DIRECTEUR DU BUREAU INTERNATIONAL D'HYGIÈNE
DE LA FONDATION ROCKEFELLER

AU DOCTEUR S. M. GUNN
DIRECTEUR POUR L'EUROPE CONTINENTALE
DU BUREAU INTERNATIONAL D'HYGIÈNE

A MES MAÎTRES DANS LES LABORATOIRES
ET LES HOPITAUX DES ETATS-UNIS

LUDWIG HEKTOEN, M. D., CHICAGO, ILL.

GEORGE F. DICK, M. D., GLADYS HENRY DICK, M. D.,
CHICAGO ILL.

C. C. YOUNG M. D., LANSING, MICH.

AUGUSTUS B. WADSWORTH, M. D., ALBANY, N.-Y.

HANS ZINSSER, M. D., BOSTON, MASS.

A. R. DOCHEZ, M. D., NEW-YORK, N.-Y.

WILLIAM H. PARK, M. D., NEW-YORK, N.-Y.

OSCAR SCHLOSS, M. D., NEW-YORK, N.-Y.

DU MÊME AUTEUR

1. *Un cas de septicopyohémie mixte à bacilles de Yersin et à pneumocoques, d'évolution subaiguë* (en collaboration avec M. L. Guinon et Mlle Y. de Pfeffel). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 27 juillet 1923.
2. *Un cas d'érythème induré de Bazin survenu chez une hérédo-syphilitique* (en collaboration avec MM. L. Guinon et Lortat-Jacob). — Société de Pédiatrie, 20 novembre 1923.
3. *Orchi-épididymite sérique après la sérothérapie antiméningococcique* (en collaboration avec M. L. Guinon). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 14 mars 1924.
4. *Sur une cause d'erreur dans la détermination des groupes sanguins due au vieillissement des sérums-étalons* (en collaboration avec M. P.-Emile Weil). — Société médicale des Hôpitaux de Paris, 13 juin 1924.
5. *Un cas d'abcès amibiasique du poumon guéri par l'émétine* (en collaboration avec M. P.-Emile Weil). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 octobre 1924.
6. *Traitement de l'anémie pernicieuse progressive par les transfusions de sang répétées* (en collaboration avec MM. P.-Emile Weil, Isch-Wall et Pollet). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 23 janvier 1925.

7. *Deux cas d'anémie grave chez deux sœurs causés l'un par une intoxication novarsénobenzolée, l'autre par un cancer gastrique* (en collaboration avec M. P.-Emile Weil). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 20 mars 1925.
8. *Trois cas d'anémie chez des néphritiques chroniques azotémiques. Traitement par les transfusions sanguines* (en collaboration avec M. P.-Emile Weil). — Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1^{er} mai 1925.
9. *Stridor trachéal dû à la compression causée par une poche œsophagienne* (en collaboration avec M. Robert Debré). — Société de Pédiatrie, 15 décembre 1925.
10. *Deux cas d'hémorragies méningées liées à des septicémies dues au pneumobacille de Friedlander* (en collaboration avec M. Robert Debré). — Société de Pédiatrie, 9 février 1926.
11. *Notre expérience sur la réaction de Dick et sa valeur au point de vue de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 19 mars 1926.
12. *Etudes et réflexions sur la réaction de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet, Mmes K. Papp et O. Vulpesco). — Annales de Médecine, Tome XIX, n° 5, mai 1926.
13. *Purpura rhumatoïde, maladie du sérum et anaphylaxie* (en collaboration avec M. Robert Debré et Mlle C. Baudry). — Paris-Médical, 12 juin 1926.
14. *Sur une famille de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital* (en collaboration avec M. Robert Debré et Mlle C. Baudry). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 18 juin 1926.
15. *Un milieu destiné à la préparation des toxines streptococciques*. — Société de Biologie, 10 juillet 1926.

16. *La dose de toxine à utiliser pour la réaction de Dick* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société de Biologie, 22 janvier 1927.
17. *Influence de l'âge et du milieu sur le pourcentage des réactions de Dick positives* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société de Biologie, 22 janvier 1927.
18. *Valeur pour le diagnostic et le traitement de la scarlatine d'un sérum préparé suivant les principes de G. F. et G. H. Dick. Mode de préparation et titrage du sérum* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 11 février 1927.
19. *La réaction de Dick au cours de la scarlatine* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société de Biologie, 19 mars 1927.
20. *Sur trois cas de bronchectasies liées à des scléroses pulmonaires de nature tuberculeuse* (en collaboration avec M. Léon Bernard). — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 29 avril 1927.
21. *Rougeole et réaction de Dick* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société de Biologie (A paraître).
22. *Influence de divers exanthèmes sur la réaction de Dick* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société de Biologie (A paraître).
23. *Le dosage de l'immunité anti-scarlatineuse* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société de Biologie (A paraître).
24. *La transmission héréditaire de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Société de Biologie (A paraître).

25. *La réaction de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine*, deuxième mémoire (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Annales de Médecine (*A paraître*).
26. *Les méthodes nouvelles de prophylaxie anti-scarlatineuse* (en collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). — Revue d'hygiène (*A paraître*).
-

Introduction

Les étroites relations que le streptocoque affecte avec la scarlatine sont de connaissance relativement ancienne. Cependant, jusqu'à ces dernières années, cet organisme était universellement considéré comme un germe d'infection secondaire.

Dès 1895, néanmoins, André Bergé (1), après Klein et un certain nombre d'auteurs anglais, avançait que la maladie était due à une infection locale de la gorge par ce germe, les symptômes généraux et en particulier l'éruption étant causés par une toxine soluble, comme dans le cas de la diphtérie. Plus tard, la même théorie, appuyée sur un certain nombre d'expériences à vrai dire non absolument concluantes, fut reprise en Russie et soutenue en particulier par Savchenko, Gabrichevski, Lango-voy et Nikitin. Au cours des années suivantes, Marmorek, puis Moser rapportèrent les résultats thérapeutiques obtenus à la suite de l'emploi, au cours de la scarlatine, de différents sérums anti-streptococciques.

(1) André BERGÉ. — Thèse de Paris, 1895.

Ces expériences et ces travaux néanmoins n'avaient pu réussir à entraîner la conviction générale. En 1918, la description par Schultz et Charlton du phénomène d'extinction apporta quelque lumière, en suggérant l'existence d'une toxine soluble responsable de l'exanthème. Cette découverte cependant ne réussit pas à modifier l'opinion généralement régnante, à savoir que la scarlatine était causée par un germe inconnu, vraisemblablement un virus invisible et filtrant. Cependant, un certain nombre de travaux étaient poursuivis aux Etats-Unis et en particulier, dès 1918, Dochez et ses collaborateurs, R. Tunnicliff, Bliss, s'efforçaient de différencier le streptocoque associé à la scarlatine des autres streptocoques.

En 1923, après plusieurs années de recherches, G. F. et G. H. Dick (1) réussissaient à reproduire expérimentalement la scarlatine chez l'homme en se servant d'une culture de streptocoques isolés chez des sujets ayant présenté cette maladie. Ils découvraient une toxine responsable des symptômes généraux et de l'éruption. Enfin, ils proposaient d'utiliser cette toxine spécifique en injections intradermiques et avançaient que cette épreuve permettait de distinguer des autres les individus réceptifs. Leurs travaux ont été, dans l'ensemble, confirmés par A. Zingher (2). A l'heure actuelle, l'origine

(1) G.-F. et G.-H. DICK. — *Experimental Scarlet fever*. — *Journal amer. méd. Association*, 6 octobre 1923.

(2) A. ZINGHER. — *Journal am. med. Association*, 9 août 1924.

streptococcique de la scarlatine et la valeur de l'épreuve des Dick sont généralement admises en Amérique. Par contre, d'assez nombreux travaux publiés sur ce sujet en Europe, on a tiré des conclusions contradictoires. En France, la question a été étudiée par M. J. Paraf, par M. C. Zoeller, par M. E. Lesné et Mlle Dreyfus-Sée. Dans un article antérieur publié en collaboration avec Robert Debré et Henri Bonnet (1), nous avons déjà confirmé la valeur de la méthode.

La réaction de Dick pose un triple problème. Cette réaction est-elle valable, repose-t-elle sur un fondement sûr, répond-elle à une attitude définie, bien nette de l'organisme humain, à une propriété durable de l'individu qui n'est modifiée que par des causes précises et décelables ?

En second lieu, la réaction des Dick est-elle un signe lié à l'immunité vis-à-vis de la scarlatine ; décèle-t-elle les sujets immunisés et les sujets réceptifs ; permet-elle d'apprécier l'acquisition d'une immunité procurée naturellement à la suite d'une maladie ou d'une immunisation occulte, ou artificiellement par injection de sérum ou de vaccin spécifique ?

Enfin, peut-on de la réaction de Dick et des recherches concomitantes conclure que le streptocoque hémolytique, celui que l'on trouve d'une fa-

(1) *Annales de Médecine*, tome XIX, mai 1926.

çon presque constante dans la gorge des scarlatineux, est bien responsable de la maladie ?

Au cours de ce travail, nous avons laissé complètement de côté l'étude de ce dernier problème. Remarquons cependant, dès à présent, que l'étude de la réaction de Dick conduit à une semblable interprétation des faits. D'ailleurs, la croyance en un virus filtrant, « ultra microscopique », si générale encore il y a peu de temps dans la plupart des pays, commence à être sérieusement ébranlée. Pour expliquer les liens indéniables qui existent entre la scarlatine et la présence constante de streptocoques hémolytiques dans la gorge des malades, on est obligé d'imaginer des hypothèses ingénieuses mais fragiles. Il semble que l'on a quelque peu abusé de la notion des « germes de sortie ». Certains auteurs ont semblé oublier qu'en réalité ce « germe de sortie » n'est pas indifférent, chaque maladie ayant, en quelque sorte, le sien : salmonella pour le hog choléra, bacille de Pfeiffer pour la grippe, proteus X 19 pour le typhus exanthématique. Comme nous le disions dans l'article cité plus haut, ce virus dit « de sortie » ne tend-il pas, d'ailleurs, à être considéré par certains comme une forme particulière du germe principal unique, responsable de la maladie ? N'est-ce pas le cas, pour le proteus X 19 et le typhus exanthématique, suivant l'ingénieuse suggestion de Charles Nicolle (1) ?

(1) Charles NICOLLE. — Sur la nature des virus invisibles, *Revue d'Hygiène*, mai 1925.

Nous sommes personnellement convaincu que la scarlatine est causée par un streptocoque particulier (*streptococcus scarlatinæ*).

Cette conviction est basée sur les remarquables travaux de G. F. et G. H. Dick sur la scarlatine expérimentale, travaux récemment confirmés par Charles Nicolle et ses collaborateurs (1). Si l'on tient à attribuer la scarlatine à un virus ultra microscopique, il faut admettre que ce germe est absolument inséparable du streptocoque dans les milieux de culture.

Mais nous ne voulons pas aborder ici l'étude de l'étiologie même de la scarlatine.

Quelle que soit d'ailleurs cette étiologie, l'étude de la réaction de Dick conserve une valeur capitale. Nous citons plus haut l'exemple du proteus X-19. Bien que son rôle dans l'étiologie du typhus exanthématique soit discutable, le procédé diagnostique qui utilise l'agglutination de ce germe par le sérum du malade n'en garde pas moins toute sa valeur. Pour prendre un autre exemple, la possibilité que l'on a d'utiliser un antigène non spécifique (cœur de veau, etc...) pour pratiquer la réaction de Wassermann enlève toute valeur aux explications théoriques qui en étaient autrefois données. Et cependant l'intérêt pratique de la réaction n'est guère discuté.

A ces deux questions : La réaction repose-t-elle

(1) Ch. NICOLLE, E. CONSEIL et P. DURAND — Recherches expérimentales sur la scarlatine. Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, tome XV, fascicule 3, septembre 1926.

sur un fondement sûr ? A-t-elle une signification liée à l'immunité vis-à-vis de la scarlatine ? nous répondrons hardiment par l'affirmative, nous basant sur une série d'études et de recherches commencées il y a plus de deux ans.

Ce travail a été entrepris à l'instigation du Professeur Agrégé Robert Debré et poursuivi constamment sous sa direction. Il a bien voulu nous faire profiter de son expérience et nous guider presque quotidiennement de ses conseils. C'est grâce à lui que ce travail a pu être entrepris, poursuivi et achevé. Qu'il nous permette de lui témoigner ici notre reconnaissance.

Nos filtrats ont été préparés dans le laboratoire de l'Institut d'Hygiène, grâce à la précieuse collaboration du docteur Henri Bonnet. Les réactions ont été pratiquées chez un certain nombre de sujets dans divers hôpitaux et asiles d'enfants parisiens.

L'an dernier, au cours d'un séjour aux Etats-Unis, que nous avons pu faire grâce à une bourse généreusement accordée par la Fondation Rockefeller (International Health Board), nous avons pu perfectionner notre technique auprès de G. F. et G. H. Dick. Pendant deux mois, ils nous ont accueilli dans leur laboratoire, et indiqué tous les détails de leur méthode. Nous tenons à les remercier de leur bienveillant accueil.

Ce travail comporte deux parties. Dans la première, nous avons confirmé la valeur de la réaction de

Dick comme indicateur de la réceptivité à la scarlatine et vérifié que cette réaction repose sur un fondement biologique solide.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons apporté une contribution personnelle à la question en proposant une modification à la méthode, en montrant les variations observées dans le pourcentage des réactions positives et en indiquant l'interprétation de ces faits, en étudiant les modifications que subit la réaction pendant le cours de la scarlatine. Nous avons indiqué quelle est l'influence de divers facteurs non spécifiques sur la réaction. Nous avons étudié l'immunité anti-scarlatineuse, son dosage, sa signification et sa transmission héréditaire. Enfin, nous avons précisé un certain nombre de points concernant l'immunisation active et passive contre la scarlatine et montré sur quelles bases devait reposer la prophylaxie de cette maladie.

CHAPITRE I

La technique de la réaction de Dick

La réaction de Dick a été l'objet d'un nombre considérable de travaux. Il faut reconnaître que les résultats énoncés sont singulièrement discordants. Alors que les uns attribuent une valeur certaine à la réaction, d'autres affirment qu'elle ne présente aucun intérêt et qu'en tout cas elle ne saurait, le moins du monde, traduire l'existence ou l'absence de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. Quelque surprenantes que puissent paraître, au premier abord, de telles discordances, il n'est pas très difficile d'en trouver une explication : celle-ci ressort de la lecture même des textes. C'est qu'en effet, en étudiant la volumineuse littérature consacrée à ce sujet, on s'aperçoit que les auteurs ont employé des techniques extrêmement différentes : en exagérant un peu notre pensée, nous dirions que chacun d'eux a utilisé une technique personnelle.

Or, il est évident que pour juger de la valeur d'une réaction, il est indispensable d'employer une technique correcte et, pour comparer entre eux des résultats, d'utiliser une méthode identique.

Une extrême rigueur dans la technique s'impose particulièrement dans le cas de la réaction de Dick qui, nous le verrons, est difficile à mettre en œuvre : la préparation de la toxine, sa conservation, son titrage présentent des difficultés. Par ailleurs, dans la réalisation du « test », dans la lecture de la réaction, dans l'interprétation des résultats, il y a, nous le verrons, de nombreuses fautes à éviter. Pour toutes ces raisons et au risque de paraître donner des détails oiseux, nous décrirons minutieusement la technique que nous avons employée.

De la lecture d'un grand nombre de publications consacrées à ce sujet, il résulte jusqu'à l'évidence que de multiples fautes ont été commises. Elles expliquent qu'entre de certaines mains les tentatives d'application de cette méthode n'aient donné que des échecs. Il est juste de reconnaître, d'ailleurs, que les difficultés mêmes auxquelles on se heurte dans les tentatives d'application de l'épreuve de Dick doivent être comptées au passif de cette méthode : on peut, dans une certaine mesure, considérer que plus une technique présente de difficultés et moins elle est susceptible d'être appliquée sur une large échelle. Cependant, nous verrons que ces difficultés, si elles existent, ne sont pas insurmontables.

Choix des germes

Contrairement à ce qui a été avancé par certains auteurs, tous les streptocoques hémolytiques ne sont pas producteurs de toxine.

Laissant complètement de côté la question des streptocoques hémolytiques autres que ceux isolés de la gorge des scarlatineux, il est nécessaire d'insister sur cette notion que, même parmi ces derniers, la plupart sont inutilisables. En effet, la préparation d'une bonne toxine exige l'utilisation des germes hautement toxigènes, « érythrogènes » (pour employer une expression que nous préférons et que nous avons déjà proposée avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet). La plupart des streptocoques isolés de la gorge des scarlatineux ne répondent point à cette condition. Le plus grand nombre, sinon la totalité d'entre eux, se montrent, il est vrai, « érythrogènes », producteurs de toxine, mais possèdent cette propriété à un degré insuffisant, c'est-à-dire que le filtrat de culture, pour pouvoir être utilisé en injection intra-dermique, devrait être employé à une dilution trop faible. Dans ces conditions, comme nous le verrons, la proportion des pseudo-réactions non spécifiques, protéiniques, est tellement forte qu'elle rend un grand nombre de résultats illisibles. Par contre, un certain nombre de ces streptocoques isolés de la gorge des scarlatineux s'avèrent hautement toxigènes : avec certains d'entre eux, nous avons pu obtenir chez les sujets sensibles à la « substance érythrogène » des réactions cutanées très nettes avec des filtrats dilués à 1 p. 4000.

En partant d'autres germes, nous avons obtenu des filtrats donnant des résultats comparables quand on les diluait à 1 p. 1750 ou à 1 p. 1500 ou à 1 p. 1250 ou encore à 1 p. 1000.

Nous n'avons jamais utilisé des filtrats qu'il eût été nécessaire de diluer dans des proportions inférieures à 1 p. 1000.

DÉSIGNATION DU GERME	ORIGINE	VALEUR DE LA TOXINE
D. V.	Scarlatine	Utilisable diluée à 1/4000
Do	—	— — à 1/2000
DT	—	— — à 1/1500
W P.	—	— — à 1/1000
A. W.	—	— — à 1/1200
108	—	— — à 1/1750
9	—	— — à 1/1000
E. A. 1	—	Inactive
Vest	—	—
E. A. 2	—	—
Denis	—	—
E. A. 3	—	—
Degg	—	—
E. A. 4	—	—
Kalins	—	—
E. A. 5	—	—
Mor	—	—
Henry	—	—

La question de savoir si, pour préparer ces toxines, on doit utiliser concuremment plusieurs germes mérite discussion. G. F. et G. H. Dick emploient une toxine « polyvalente ». Ils l'obtiennent en partant de trois souches différentes de « streptococcus scarlatinæ ». Nous étudierons plus loin en détail cette question à propos des réactions que l'on obtient en utilisant des toxines d'origine diverse. Pour toutes les recherches qui font l'objet de ce travail, sauf dans les cas où nous l'avons formellement indiqué, nous avons utilisé une toxine polyvalente en partant, comme les Dick, de trois germes différents.

Choix du milieu de culture

Le choix du milieu destiné à la culture des streptocoques et à la production de leurs toxines est loin d'être indifférent.

Au début de nos recherches, nous avons tenté d'utiliser diverses préparations : bouillon ordinaire, eau peptonée, bouillon-ascite, eau peptonée-ascite, bouillon glucosé-ascite, bouillon T.

Nous avons également essayé des cultures anaérobies. Ces tentatives diverses ont été vaines et nous avons fini par conclure que nous n'obtenions avec aucun de ces milieux des résultats aussi bons qu'avec celui préconisé par les Dick.

Rappelons que le milieu idéal doit être suffisamment riche pour permettre une poussée rapide et

abondante des germes et, consécutivement, l'obtention d'une toxine active. D'autre part, il doit être assez pauvre en protéines étrangères pour que le nombre des pseudo-réactions soit réduit au minimum. S'il est insuffisamment riche, on sera amené à utiliser un filtrat trop peu dilué. S'il est trop riche en protéines, on aura une proportion importante de fausses réactions, même en utilisant des dilutions élevées.

Le milieu préconisé par G. F. et G. H. Dick nous a donné d'excellents résultats.

Il est composé de la façon suivante :

Peptone de Witte.....	10 gr.
Extrait Liébig	3 gr.
Chlorure de sodium.....	5 gr.
Eau	1000 cc.

Il est nécessaire d'alcaliniser le milieu par adjonction de soude normale, de façon à obtenir un pH final de 7 ou 7,5. Cette détermination du pH est faite commodément par la méthode colorimétrique, en utilisant la technique de Clark et Lubs (1) modifiée par Medalia (2) et en se servant comme indicateur du bleu de thymol (dibromothymol sulfonephthaléine).

Après neutralisation, le milieu est stérilisé à l'autoclave et avant ensemencement additionné de sang humain défibriné, dans une proportion de 1 %.

(1) *Journal of Bacteriology*, 1917, 2, 4.

(2) *Journal of Bacteriology*, 1922, 7, 58.

Préparation, épuration et conservation de la toxine

Le bouillon additionné de sang humain est alors ensemencé largement en partant d'une culture de 24 h. sur gélose ascite ou gélose-sang, puis porté à l'étuve à 37°. Il y est laissé pendant 5 jours, additionné ensuite de phénol liquéfié, dans une proportion de 0,5 %, puis filtré sur bougie Chamberland L² ou Berkefeld N.

En utilisant ce procédé, nous avons obtenu des toxines donnant une proportion extrêmement restreinte de fausses réactions.

La toxine ou « substance érythrogène » ainsi obtenue est un liquide limpide de couleur jaunecclair, parfois de teinte acajou. Il est avantageux de procéder à un titrage préliminaire de cette toxine dans les jours qui suivent la filtration. Mais il faut savoir que, probablement par suite de l'addition d'acide phénique, il se forme dans les semaines suivantes une sorte de dépôt, de précipité qui adhère fortement aux parois du verre. Après une ou plusieurs décantations, ce « colmatage » ne se produit plus et les toxines restent très stables.

Mises en glacière, à l'abri de la lumière, elles se conservent d'une façon parfaite et leur pouvoir toxique reste à peu près fixe pendant un temps extrêmement long, plus de deux ans d'après notre expérience personnelle.

Si l'on compare l'activité de cette toxine, immé-

diatement après la filtration et celle de la même toxine après qu'elle a subi les modifications que nous venons de signaler, on constate que celle de la dernière est nettement plus faible, d'où la nécessité absolue de procéder à un deuxième étalonnage avec cette toxine épurée (1).

Titrage de la toxine

Le titrage, la « standardisation » de cette toxine constitue, à notre avis, la plus grosse difficulté du problème. Il est évident que si l'on injecte à une collectivité d'individus des doses très faibles, chez aucun on n'obtiendra de réaction positive. Si l'on injecte au contraire des doses très fortes, tous réagiront positivement. Il est inutile d'insister sur ce fait qu'une épreuve pratiquée dans l'une ou l'autre de ces conditions est absolument dépourvue de la moindre valeur.

C'est cette variation dans les doses injectées qui explique les discordances que l'on trouve chez les différents auteurs : les uns, utilisant des doses minimales, déclarent qu'en prenant comme critérium cette réaction, on ne trouve qu'un nombre infime de sujets susceptibles ; d'autres, au contraire, utilisant des doses fortes, observent une proportion considérable de sujets réagissant positivement, même parmi

(1) L'expérience nous a permis de constater que la toxine diluée se conservait assez mal, même en glacière. Dans la pratique il ne faut pas utiliser une toxine diluée depuis plus de 3 mois.

ceux qui sont notoirement immunisés, les convalescents de scarlatine. Ces fautes de technique — certaines d'entre elles, à vrai dire grossières — s'expliquent d'une part par une connaissance insuffisante des travaux américains, d'autre part, il faut le reconnaître, par ce fait que la « dose Dick » est en réalité mal définie. Des incertitudes analogues et des errements comparables pourraient s'observer dans la mise en pratique de l'épreuve de Schick si un étalon n'avait été universellement adopté. Tous s'accordent, à l'heure actuelle, à utiliser pour cette réaction une dose de toxine « standardisée », correspondant à $1/40^{\circ}$ ou à $1/50^{\circ}$ de la dose minima mortelle pour un cobaye de 250 gr. L'expérience a montré que les sujets dont la peau donnait une réaction positive après injection de cette dose possédaient une quantité d'anti-toxine insuffisante pour éviter la maladie.

La « dose Dick » ne peut être fixée avec autant de précision et il faut en rendre responsable le défaut de sensibilité de l'animal à la toxine du streptocoque. Faute de pouvoir fixer cette dose en se basant sur la quantité de toxine provoquant un phénomène constant chez l'animal, on en est réduit à accepter aveuglément les directives des promoteurs de la méthode. Grossièrement parlant, la quantité de toxine à utiliser pour l'épreuve de Dick est la dose minima qui donne un pourcentage élevé de réactions positives quand on l'injecte dans le derme des sujets apparemment réceptifs et la dose maxima avec la-

quelle on obtient une proportion très considérable de réactions négatives chez les sujets en apparence immunisés par exemple chez les convalescents de scarlatine. Pratiquement, ces frontières sont assez floues et tel auteur se basant sur son expérience personnelle emploiera en réalité une dose très différente de celle qui sera utilisée par un autre. Force est donc d'accepter, au moins provisoirement, la dose telle qu'elle a été fixée par G. F. et G. H. Dick ; à l'heure actuelle, il est impossible de la définir autrement. Nous verrons plus loin que cette dose telle qu'elle a été ainsi fixée est critiquable.

Dans la pratique, il est absolument indispensable de titrer une toxine inconnue en comparant les réactions cutanées qu'elle provoque avec celles que donne la toxine originale des Dick. En effet, quelle que soit la rigueur de la technique employée dans la préparation de ces toxines, on obtient, même avec des germes identiques, même avec des milieux exactement semblables, même avec des modes de préparation exactement superposables, des résultats assez variables. Cette comparaison entre la toxine-étalon d'origine américaine et celle qu'on se propose d'utiliser doit être faite sur de très nombreux sujets enfants et adultes ; en particulier, il est nécessaire d'employer des sujets dont certains ont des réactions faibles, d'autres des réactions moyennes, d'autres encore des réactions fortes.

Nous n'avons jamais utilisé aucune toxine sans procéder à un étalonnage absolument rigoureux, ni

sans faire porter cet examen comparatif sur plusieurs centaines de sujets.

Il est inutile d'insister à nouveau sur le fait qu'un tel travail ne peut être fait dans chaque laboratoire; cet étalonnage devrait être centralisé et la toxine ensuite répartie (1).

② La plupart des « tests » ont été pratiqués par nous à l'aide d'une toxine diluée à 1 p. 1250. Avec cette toxine, la dose cutanée est de un dixième de centimètre-cube d'une dilution à 1/1250.

Technique de l'intra-dermo réaction

Au début de nos recherches, nous utilisions pour pratiquer les injections intra-dermiques une seringue ordinaire en verre de 2 cent. cubes du type Luer et nous injectons dans le derme environ 2 gouttes de notre dilution, nous basant avant tout pour juger de la quantité injectée sur l'aspect et les dimensions de la petite zone oedémateuse ainsi produite.

Nous nous sommes plus tard rendu compte par des études comparatives que cette technique était en réalité insuffisante et exposait à des erreurs grossières. L'élasticité du derme est en effet extrê-

(1) A. B. WADSWORTH, Mary B. KIRKBRIDE et Mary W. WHEELER ont proposé de titrer la toxine et l'antitoxine, non sur l'homme, mais sur la chèvre. Il ne semble pas que cette méthode soit encore au point, non plus que celle qui est basée sur l'apparition de la floculation dans les mélanges toxine-antitoxine (G. RAMON). Nous avons entrepris des recherches sur ce sujet en collaboration avec MM. Robert DEBRÉ et Henri BONNET, en accord avec M. BURNET, de Tunis.

mement variable. La profondeur à laquelle l'aiguille est enfoncée varie également dans d'importantes proportions. Il en résulte que les dimensions de la boule d'œdème déterminée par l'injection sont extrêmement variables avec une même quantité de liquide ; pour mieux dire, afin d'obtenir chez deux sujets un résultat sensiblement comparable, on est amené, en réalité, à injecter des quantités de liquide très différentes, qui peuvent varier du simple au triple. Il en découle une cause d'erreur évidente. Il est donc, à notre avis, absolument indispensable d'utiliser des seringues spéciales, exactement graduées et d'injecter avec précision un dixième de cm^3 . Il est inutile de signaler à nouveau que l'injection doit être rigoureusement intra-dermique et qu'il faut avec soin éviter de faire saigner.

Le rappel de ces détails peut sembler oiseux et même puéril ; il nous paraît très loin d'être superflu, car il permet d'éviter bien des fautes lourdes et bien des erreurs consécutives d'interprétation.

Nous avons pratiqué la plupart de nos injections dans le derme de la face antérieure de l'avant-bras, à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen.

En fait, n'importe quel autre point du tégument peut, au besoin, être utilisé avec des résultats très sensiblement comparables.

Lecture de la réaction

La réaction de Dick quand elle est positive apparaît beaucoup plus précocement que celle de Schick.

Nous étudierons avec quelque détail, dans le chapitre suivant, la question de l'apparition et de la durée de la réaction cutanée. Classiquement, avec les Dick, on conseille la lecture 24 heures après l'injection.

Une réaction de Dick positive se traduit par l'apparition d'une zone érythémateuse au point d'injection. Les dimensions en sont variables et de même l'intensité. On observe parfois, si la réaction est violente, un certain gonflement lié à un œdème superficiel de la peau, mais pratiquement jamais d'induration.

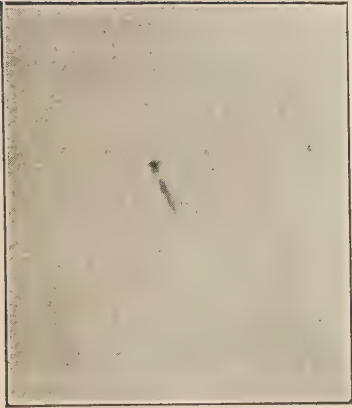
La réaction n'est pas douloureuse ; tout au plus le sujet éprouve-t-il à ce niveau un léger prurit.

La lecture de la réaction doit être faite avec beaucoup d'attention. Il faut en observer soigneusement l'aspect, inscrire ses dimensions après avoir mesuré les deux diamètres, noter l'intensité plus ou moins marquée de l'érythème, enfin tenir compte de l'existence ou de l'absence du gonflement. En prenant pour base ces éléments d'appréciation, on peut classer les réactions en faibles, moyennes et fortes ; les premières (+), en général, ont des dimensions qui ne dépassent guère 10 à 12 mm. de diamètre et leur teinte est habituellement pâle.

Les réactions moyennes (+ +) mesurent ordinairement 15 mm. de diamètre. La rougeur est en général modérée. Dans les réactions fortes (+ + +) la zone érythémateuse atteint souvent 20 mm. et plus ; la rougeur est marquée ; il existe souvent un gonflement appréciable.

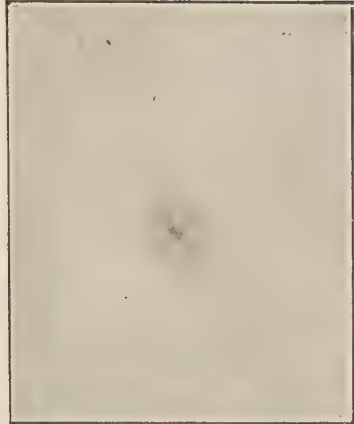
PLANCHE I

Différents types de Réactions



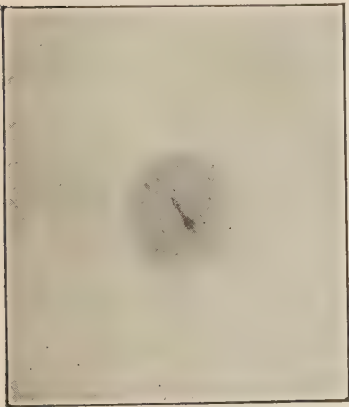
A

Réaction négative : on n'aperçoit que la trace de l'aiguille.



B

Réaction faible : + (10×11 ; teinte pâle ; absence de gonflement).



C

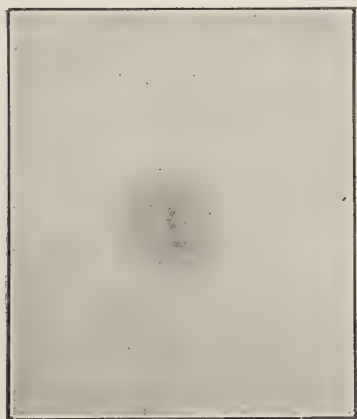
Réaction moyenne : ++ (15×16 ; rougeur modérée ; absence de gonflement).



D

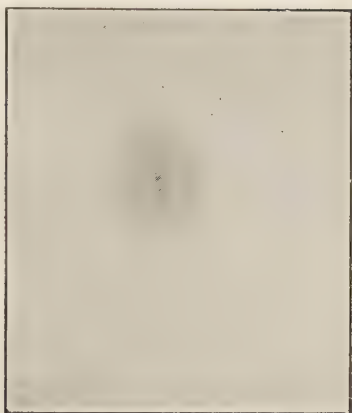
Réaction forte : +++ (35×25 ; rougeur vive ; gonflement).

PLANCHE II
Fausse Réaction (Réaction protéinique)



A

Réaction obtenue à la suite de l'injection
de toxine active (1 dose cutanée).



B

Réaction produite par la même dose de
toxine soumise à l'ébullition pendant
2 heures.

Si, théoriquement, il est extrêmement facile de lire cette réaction et de distinguer une réaction positive d'une réaction négative, il n'en est pas de même dans la pratique. On admet couramment avec les Dick qu'on ne doit considérer comme positive qu'une réaction dont le diamètre est au minimum d'un cm. Au-dessous de ce chiffre, la réaction doit être considérée comme négative. Au-dessus, on doit la considérer comme positive, même si la zone érythémateuse est extrêmement pâle.

Certaines de celles-ci sont facilement méconnues, notamment par des médecins accoutumés à la lecture des réactions de Schick, presque toujours beaucoup plus fortes.

G. F. et G. H. Dick ont adopté ce chiffre de 1 cm. de façon à éliminer certaines réactions cutanées légèrement papuleuses et dont les dimensions varient entre 2 et 5 mm. Il s'agit là de réactions dont on ne saurait affirmer la spécificité.

Bien que, comme nous l'avons signalé plus haut, l'incidence des pseudo-réactions soit extrêmement faible si l'on utilise une technique correcte, on peut recommander l'injection en un point symétrique d'une dilution de toxine inactivée par le chauffage. L'action de la chaleur détruit la toxine. Elle n'empêche pas, au contraire, l'apparition des réactions protéiniques. Vraies et fausses réactions peuvent être ainsi facilement distinguées.

CHAPITRE II

Etude de certains points de technique Modification proposée

Discussion sur la pluralité des toxines du streptocoque de la scarlatine

La presque totalité des réactions pratiquées par nous l'ont été en utilisant une toxine polyvalente. Pour l'obtenir, nous nous sommes servi de trois germes isolés de la gorge de scarlatineux, germes « éminents », pour employer une épithète familière à Maurice Nicolle, c'est-à-dire hautement toxigènes ou plutôt « érythrogènes ».

Mais l'on pouvait, avec juste raison, se demander si un même individu réagit d'identique façon vis-à-vis d'une série de toxines produites par des streptocoques différents, quoique tous isolés de la gorge de malades atteints de scarlatine. Ce problème est à la

fois capital du point de vue théorique et du point de vue pratique. En tout cas, sa solution est d'extrême importance pour apprécier la valeur même de la réaction proposée par G. F. et G. H. Dick.

En effet, si les réactions d'un individu sont très variables avec la toxine utilisée, la valeur de l'épreuve devient extrêmement faible, car l'immunité vis-à-vis d'une certaine toxine, vis-à-vis d'un certain échantillon de streptocoque, ne prouverait rien quant à l'immunité en général vis-à-vis de la scarlatine.

Pratiquement d'ailleurs, on ne saurait quelle souche de streptocoque utiliser et à bon droit l'on hésiterait à recourir à tel échantillon plutôt qu'à tel autre.

Nous nous sommes donc attachés à l'étude de cette question et chez un grand nombre de sujets, enfants et adultes, sujets normaux ou convalescents de scarlatine, nous avons pratiqué des injections intra-dermiques de toxines produites par six souches différentes de « *streptococcus scarlatinæ* ».

Il est naturellement indispensable, quand on veut faire cette étude comparative, d'étalonner préalablement les toxines actives, c'est-à-dire de déterminer pour chacune d'elles quelle est la dose cutanée, la « dose Dick ».

Cet étalonnage, cela va de soi, ne peut être fait que par comparaison avec une toxine déjà connue. Des six souches utilisées par nous, l'une fut diluée à

1 pour 2000 ; 2 autres échantillons de toxines donnaient la dose utile quand on les diluait à 1 p. 1500 ; pour 2 autres nous utilisâmes une dilution à 1 p. 1250, pour la dernière une dilution au 1000^e.

Chez tous les sujets examinés, nous avons constaté un parallélisme presque absolu des réactions ; les sujets réagissant négativement à une toxine donnaient également une réaction négative avec les autres et, inversement, les injections des différentes toxines chez un sujet réceptif donnaient toutes un résultat positif.

Ces résultats nous paraissent extrêmement intéressants et là encore le résultat de ces expériences confirme la valeur de la réaction.

Il est juste de signaler que certains auteurs ont observé des discordances. Nous-mêmes, sans constater de désaccord absolu, avons pu nous rendre compte que certains sujets semblent un peu plus susceptibles vis-à-vis d'une toxine que vis-à-vis d'une autre. Peut-être peut-on expliquer par ce fait quelques cas de rechute ou de récurrence de scarlatine, certains sujets complètement immunisés vis-à-vis d'une toxine n'ayant acquis qu'une immunité faible et partielle, vis-à-vis d'une autre toxine d'origine différente.

Ces faits, s'ils existent, nous semblent, en tout cas, devoir être exceptionnels et ne rien enlever à la valeur de l'épreuve de Dick, ni à nos conceptions actuelles de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine.

D'après nos expériences, il semble que l'on pourrait se contenter de l'emploi d'une toxine « monovalente » pour pratiquer la réaction. Etant donné, cependant, que la lumière est loin d'être faite complètement sur ce point, l'utilisation d'une toxine « polyvalente » donne peut-être plus de garanties.

**Résultats obtenus avec différentes toxines (0^{cc} 10)
chez les enfants sains**

ENFANTS	Toxine « Standard » 1/1250	Toxine Do 1/2000	Toxine DI 1/1000	Toxine DT 1/1500	Toxine 10 1/1500	Toxine 5 1/1250	Toxine 9 1/1250
Gerney.....	+	+	+	+	+	+	+
Hat.....	+	+	+	+	+	+	+
Ab.....	+	+	+	+	+	+	+
Plouy.....	-	-	-	-	-	-	-
Legr.....	-	-	-	-	-	-	-
Fauc.....	+	+	+	+	+	+	+
Garx.....	+	+	+	+	+	+	+
Aucl.....	+	+	+	+	+	+	+
Patr.....	-	-	-	-	-	-	-
Duch.....	-	-	-	-	-	-	-
Od.....	-	-	-	-	-	-	-

**Résultats obtenus avec différentes toxines (O^{cc} 1)
chez des convalescents de scarlatine**

ENFANTS	Jour de la maladie	Toxine " Standard " 1/1250	Toxine DO 1/200	Toxine DL 1/1000	Toxine DT 1/1500	Toxine 10 1/1500	Toxine 5 1/1250	Toxine 9 1, 1250
Lec	34	—	—	—	—	—	—	
Ter	34	—	—	—	—	—	—	
Dal	41	—	—	—	—	—	—	
Led	98	—	—	—	—	—	—	
Be	23	—	—	—	—	—	—	
Fr	43	+	+	+	+	+	+	+
		—		—				—
Ger	22	—	—	—	—	—	—	—
Sum	40	—	—	—	—	—	—	—
Toff	19	—	—	—	—	—	—	—
M	22	—	—	—	—	—	—	—

**Inactivation de la toxine — Injection
de contrôle**

Classiquement, pour distinguer la réaction cutanée légitime provoquée par la toxine, d'une pseudo-réaction liée à l'inoculation intradermique de protéines étrangères, il suffit de procéder à une injection de contrôle en utilisant une toxine chauffée. C'est là une manœuvre courante dans la mise en pratique de l'épreuve de Schick. Le même procédé a été recommandé en ce qui concerne la réaction de Dick et les auteurs de la méthode conseillent

d'injecter en deux points symétriques une dilution de toxine active et une dilution de toxine chauffée à 100° pendant une heure.

En réalité, nous avons pu observer que la résistance au chauffage de la toxine ou plutôt de la substance « érythrogène » du streptocoque hémolytique était beaucoup plus grande que celle de la toxine diphtérique.

Après une série d'expériences et après avoir utilisé des dilutions de toxines soumises au chauffage à 100° pendant une demi-heure, 1 heure, 1 heure $\frac{1}{2}$, 2 heures et davantage, nous sommes arrivés à cette conclusion qu'un chauffage très prolongé était en réalité nécessaire. En particulier, quand on injecte de grosses quantités de toxine sous un petit volume, c'est-à-dire quand on utilise de faibles dilutions, on peut se rendre compte qu'après un chauffage d'une heure toute la toxine n'est pas détruite. Il faut procéder à un chauffage de 2 et même de 3 heures pour l'inactiver de façon complète.

Ce chauffage doit naturellement être pratiqué en ampoules scellées, de façon à éviter l'évaporation.

Chez un certain nombre de sujets, nous avons pu constater que les injections intradermiques de toxine chauffée donnaient des réactions plus fortes que celles des toxines non modifiées par le chauffage. Il s'agit là, de toute évidence, de réactions non spécifiques, mais à vrai dire nous n'avons pas trouvé à ces faits d'explication satisfaisante.

Il résulte en tout cas de cette constatation que la substance érythrogène du streptocoque n'est

pas, en réalité, une vraie toxine. Nous avons déjà vu qu'elle différait des toxines véritables par sa faible nocivité vis-à-vis des animaux. Nous trouvons ici une autre différence. On sait, en effet, que les toxines véritables, diphtérique, tétanique, etc..., présentent comme caractère très particulier leur très grande fragilité vis-à-vis de la chaleur et qu'après une heure de chauffage à 100° elles sont complètement détruites. Comme nous l'avons vu, il n'en va pas de même en ce qui concerne les filtrats streptococciques.

Siège d'élection de l'injection intra-dermique

Un certain nombre d'auteurs considèrent que le choix du lieu où l'on pratique l'injection de toxine est d'assez grande importance et que l'on obtient avec la même dose des réactions plus ou moins fortes, suivant la zone choisie.

Nous avons pratiqué des injections de toxine aux points les plus variés et nous avons pu constater que les résultats obtenus étaient presque exactement superposables. Ni dans les dimensions, ni dans la teinte, ni dans le gonflement, nous n'avons pu trouver de différences notables, comme permet d'en juger la lecture du tableau ci-joint, où se trouvent consignés les résultats obtenus chez un même sujet.

Il est très vraisemblable que les variations observées par les différents auteurs tiennent à ce fait qu'ils ont, en réalité, injecté des doses variables de toxine.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, si l'on se base uniquement, pour apprécier la quantité de toxine injectée, sur la dimension de la boule d'œdème provoquée, on s'expose à des erreurs importantes, les dimensions de cette boule d'œdème étant beaucoup plus fortes dans certaines zones pour une même quantité de liquide.

Si, à l'aide d'une seringue rigoureusement graduée, on injecte des quantités absolument identiques, le résultat est sensiblement le même.

En conséquence, s'il est commode de pratiquer la réaction de Dick à la face antérieure de l'avant-bras, comme cela a été proposé, on peut également utiliser d'autres régions du tégument, en particulier lorsque l'on craint d'avoir provoqué, à la suite d'une première injection de toxine ayant donné lieu à une très forte réaction, un état réfractaire local.

Enfant VUILL... Andrée, 3 ans.			
SIÈGE DES INJECTIONS DE TOXINE	RÉSULTAT OBTENU :		GONFLEMENT
	Dim. en m/m	Teinte	
Avant-bras (face antérieure).....	23 × 18	Roug. mod.	0
Bras (face extér.).	21 × 16	Roug. mod.	Très léger
Main (dos).....	22 × 20	Rose	0
Abdomen.....	18 × 13	Roug. mod.	0
Cuisse (face ext.).	18 × 13	Roug. mod.	0
Dos.....	28 × 17	Rose	0

La dose cutanée ou “ dose Dick ”

Nous ne reviendrons pas à nouveau sur la nécessité d'injecter une dose de toxine exactement déterminée.

Mais l'importance de cette dose mérite, nous semble-t-il, une étude approfondie.

En effet, après avoir pratiqué plus de 6.000 réactions intradermiques, nous sommes arrivés à cette conclusion que la dose proposée par G. F. et G. H. Dick est en réalité trop faible.

G. F. et G. H. conseillent de considérer comme négative toute réaction cutanée dont le diamètre est inférieur à 1 cm. Ils ont proposé ce chiffre de façon à ce que l'on ne considère pas indûment comme positives certaines réactions cutanées souvent légèrement papuleuses et dont les dimensions atteignent en général 2 ou 3 m/m. Ces réactions se produisent chez d'assez nombreux sujets, et leur spécificité n'est aucunement démontrée.

Or, si l'on suit scrupuleusement cette règle, on s'expose à considérer comme négatives des réactions qui sont en réalité des réactions légitimes, spécifiques, mais qui, faiblement positives, atteignent des diamètres qui ne dépassent pas 5, 7 ou 8 m/m.

En injectant une dose double de toxine, les réactions sont presque toujours beaucoup plus nettes et exposent infiniment moins à des erreurs de lecture.

On pourrait, à vrai dire, objecter que si l'on injecte une dose trop forte de toxine, on élève dans des proportions considérables le pourcentage des sujets présentant une réaction positive et qu'on enlève par conséquent toute valeur à la réaction. Cette objection mérite d'être prise en considération. Nous avons pu nous rendre compte nous-mêmes que si l'on augmente beaucoup la quantité de toxine, injectant par exemple 20 fois, 10 fois ou même seulement 4 fois la dose de toxine proposée par les Dick, le pourcentage des sujets réagissant positivement s'élève considérablement, même chez les convalescents de scarlatine, présumés immunisés. Il fallait donc chercher une dose suffisamment forte pour donner des résultats plus nets que celle proposée par les Dick et suffisamment faible pour éviter une élévation anormale du pourcentage des sujets réagissant positivement (1).

Avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet, nous avons poursuivi l'étude comparative des résultats obtenus en injectant chez les mêmes sujets une et deux doses.

La lecture du tableau ci-joint permet de se rendre compte des variations observées dans le pourcentage des réactions positives suivant que l'on injecte une et deux doses. On voit que, dans l'ensemble, ce pourcentage passe de 26,7 à 34,2 %. Si nous entrons dans le détail des réactions ainsi provoquées, nous

(1) Avant nous, certains auteurs tels A. Tingher, Ch. Toellev, d'autres encore avaient estimé insuffisante la dose recommandée par G. F. et G. H. Dick. Aucun, à notre connaissance, n'a cherché à préciser par des titrages rigoureux quelle est la dose « optima ».

voions que 28 fois sur 377, nous avons observé une discordance, c'est-à-dire que la réaction était positive lorsqu'on utilisait deux doses, négative quand on n'en employait qu'une. Cependant, si l'on analysait minutieusement les faits — et nous avons avec soin, pour chaque réaction, mesuré les dimensions en millimètres, noté la couleur et la présence ou l'absence du gonflement — on peut constater qu'en réalité sept fois seulement une réelle discordance existait, c'est-à-dire que la réaction, franchement négative avec une dose, était nettement positive avec deux. Dans les 21 autres cas, avec 2 doses la réaction était franchement positive, avec une dose on obtenait une réaction que l'on devait considérer comme négative si l'on appliquait à la lettre les instructions des Dick, puisque leurs diamètres mesurent moins d'un cm. En réalité, ces réactions sont très différentes des réactions non spécifiques (papuleuses et de très petites dimensions) que nous signalions plus haut ; elles doivent être considérées comme faiblement positives, comme on pourra s'en rendre compte par la lecture du tableau ci-joint et des planches annexées.

Nous avons cherché à nous rendre compte si ces réactions qui avec une dose étaient des « réactions limites », traduisaient ou non un état d'immunité. A plusieurs reprises, chez les sujets présentant ces réactions, nous avons recherché l'anti-toxine dans le sang et nous n'avons pas été capables d'en mettre en évidence en quantité appréciable. Il nous apparaît donc que ces sujets sont réceptifs ; c'est à

tort qu'ils seraient, par un observateur non prévenu, considérés comme présentant une réaction négative. Une semblable interprétation des faits risque de jeter un certain discrédit sur la méthode. En effet, si, après avoir considéré ces sujets comme présentant un « Dick » négatif, on voyait éclater chez eux un cas de scarlatine, on serait tenté de considérer la réaction comme sans valeur.

Nous avons recherché également si cette modification, l'injection d'une quantité double de toxine, élevait beaucoup le pourcentage des réactions positives chez les sujets présumés immunisés, c'est-à-dire les convalescents. Chez 30 sujets en pleine convalescence, un seul réagissait positivement aussi bien avec une qu'avec deux doses. Un seul présentait une réaction négative avec une dose, positive avec deux doses.

Nous concluons de ces faits que l'injection d'une dose double de toxine n'élève pas anormalement la proportion des réactions positives et qu'elle est un bon indicateur de l'immunité.

Nous proposons donc, avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet, de substituer à la dose de toxine telle qu'elle a été fixée par les Dick une dose double. Il serait tout à fait désirable que les divers Instituts chargés de la production ou du contrôle des produits biologiques, tant en Europe qu'aux Etats-Unis, se missent d'accord sur cette dose-étalon et fussent en mesure de la fournir aux différents laboratoires.

Variations observées en utilisant 1 et 2 « doses Dick »

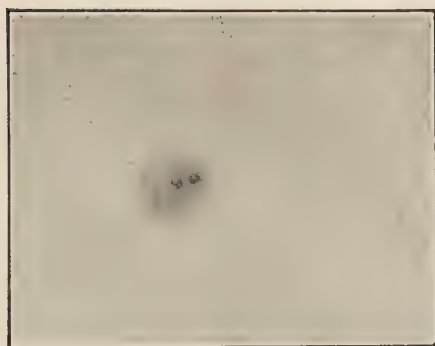
MILIEU	Nombre de sujets éprouvés	Nombre de sujets présentant 1 réaction + avec 1 dose	Nombre de sujets présentant 1 réaction + avec 2 doses	Pourcentage de résultats avec 1 dose	Pourcentage de résultats avec 2 doses
Salles d'hôpital (Enfants malades).....	53	17	24	32	45.2
Asile d'enfants.....	111	27	39	24	35
Asile d'enfants.....	71	25	27	35.4	38.3
Crèches.....	63	16	21	25.3	33.3
Salles d'hôpital (Laënnec)	79	16	18	20.2	22.7
TOTAL	374	101	129	26.7	34.2

Nombre total de sujets observés	Nombre de réactions + en utilisant soit 1, soit 2 doses	Nombre de réactions — en utilisant soit 1, soit 2 doses D	Nombre de réactions — avec 1 dose + avec 2 doses
377	101	248	28

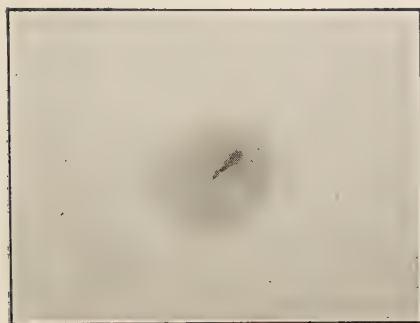
PLANCHE III



A Réaction papuleuse ($2\text{ m/m} \times 4\text{ m/m}$), non spécifique.



B Réaction positive, mais très faible ($8\text{ m/m} \times 8\text{ m/m}$), risquant d'être méconnue (1 dose cutanée).



C Réaction beaucoup plus nette ($14\text{ m/m} \times 18\text{ m/m}$) obtenue chez le même sujet après injection de deux doses cutanées.

Etude des cas dans lesquels une discordance de résultats a été observée à la suite de l'injection d'une et de deux « doses DICK »

MILIEU	RÉSULTATS OBTENUS AVEC 1 DOSE CUTANÉE			RÉSULTATS OBTENUS AVEC 2 DOSES CUTANÉES			CONTRÔLE (Injection de toxine chauffée)	
	Dimensions en m/m	Couleur	Gonflement	Dimensions en m/m	Couleur	Gonflement	1 Dose cutanée	2 Doses cutanées
Asile d'en- fants.	—	—	—	10×7	P.	—	—	—
	—	—	—	11×11	R.	G.	—	—
	—	—	—	27×25	R. V.	G. L.	—	—
	8×7	P.	—	17×15	R. M.	—	—	—
	9×9	P.	—	10×10	P.	—	—	—
	3×3	R. M.	—	15×10	R.	G.	—	—
	5×5	P.	—	23×15	R.	G. L.	—	—
	7×6	P.	—	10×8	R. M.	—	—	—
	4×3	R. M.	—	18×15	R. M.	—	—	—
	8×5	P.	—	10×9	R. M.	—	—	—
	9×6	P.	—	22×16	R.	—	—	—
	5×3	P.	—	10×10	P.	—	—	—
Salles d'hô- pital. (Laennec)	—	—	—	11×10	R. M.	—	—	—
	7×6	R.	—	11×10	R.	—	—	—
Salles d'hô- pital. (Enfants malades)	—	—	—	11×6	P.	—	—	—
	—	—	—	12×11	R. M.	—	—	—
	8×8	R. M.	—	20×16	R. M.	—	—	—
	5×3	R. M.	—	12×10	R. M.	—	—	—
	8×8	R. M.	—	13×10	R. M.	—	—	—
	8×6	R. M.	—	17×4	R. V.	—	—	—
Crèches.	—	—	—	15×10	R. M.	—	—	—
	—	—	—	12×11	P.	—	—	—
	9×8	P.	—	13×10	P.	—	—	—
	8×8	P.	—	11×11	P.	—	—	—
	6×6	P.	—	11×11	P.	—	—	—
	9×4	R.	—	16×8	R.	—	—	—

Légende : P = Teinte rose pâle. — R. M. = Rougeur modérée. — R. = Rougeur. — R. V. = Rougeur vive. — G. L. = Gonflement léger. — G. = Gonflement.

CHAPITRE III

Signification biologique de la réaction de Dick

Une réaction cutanée considérée comme un indicateur de la susceptibilité d'un sujet déterminé vis-à-vis d'une infection ne peut être considérée comme valable que si elle va de pair avec une immunité humorale dont elle est en quelque sorte le reflet.

Tel est le cas de la réaction de Schick. A l'heure actuelle, il est admis par tous que si un sujet déterminé réagit négativement à une injection intradermique de toxine diphtérique c'est qu'il possède dans son sérum une quantité suffisante d'anti-toxine pour neutraliser « in situ » la dose injectée.

En est-il de même dans le cas de la réaction de Dick et l'immunité cutanée correspond-elle à une immunité humorale? Tel est le point que nous nous sommes attachés à vérifier. Pour ce faire, nous avons recherché si dans le sérum des sujets présentant une

réaction négative, il existait une quantité d'antitoxine décelable.

Deux procédés peuvent être mis en œuvre pour cette recherche : le premier consiste à injecter dans le derme d'un sujet présentant une éruption de scarlatine une faible quantité du sérum à étudier, pour la recherche du phénomène d'extinction de Schultz et Charlton.

Dans le second procédé, on mélange la toxine avec le sérum à étudier, cherchant à provoquer une neutralisation « in vitro ». Le mélange est ensuite injecté dans le derme d'un sujet sensible à la toxine.

Réaction de Dick et phénomène de Schultz et Charlton

En 1918, Schultz et Charlton (1) décrivaient le phénomène d'extinction qui a reçu leur nom. Ils avançaient que l'injection dans le derme d'un scarlatineux d'une faible quantité de sérum provenant d'un sujet normal ou convalescent de scarlatine, éteignait localement l'exanthème. Le sérum d'un sujet atteint de scarlatine était, disaient-ils, dépourvu de ce pouvoir. Il s'agissait, à les en croire, d'une propriété normale du sérum humain que la scarlatine lui faisait perdre de façon temporaire.

Si les faits signalés par Schultz et Charlton sont exacts, au moins en grande partie, il s'en faut de

(1) SCHULTZ et CHARLTON. — *Serologische Beobachtungen am Scharlachexanthem. Zeitschr. f. Kinderh.*, 17, 328, 1918.

beaucoup que leur interprétation soit valable. Robert Debré en France (2), en Angleterre W. Mair (3), donnèrent, du phénomène, une explication plus raisonnable : d'après eux il s'agit là d'une neutralisation « in vitro » d'une toxine par une anti-toxine contenue dans le sérum.

Admettant comme exacte cette hypothèse, nous avons cherché s'il existait un parallélisme entre la réaction de Dick et le phénomène de Schultz et Charlton. En d'autres termes, si une réaction de Dick négative traduit une immunité humorale, le sérum d'un sujet « Dick négatif » doit éteindre l'exanthème scarlatineux. Celui d'un individu « Dick positif » ne doit pas provoquer ce phénomène.

L'expérience nous a montré qu'il en était bien ainsi :

Technique : Occ. 1 à Occ. 3 du sérum à étudier sont injectés dans le derme d'un sujet en plein exanthème. La lecture de la réaction doit être faite au bout de 12 à 18 heures. Quand elle est positive, on constate l'apparition d'une zone blanche de dimensions variables (1 à 5 cm. de diamètre) autour du point d'injection.

(2) R. DEBRÉ et J. PARAF. — *Paris Médical*, 4 novembre 1922.

R. DEBRÉ. — A propos d'une communication de M. R. Weissenbach, *Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 décembre 1924.

(3) W. MAIR. — *Immunity reaction in Scarlet fever*. — *Lancet*, 2, 1390, 29 décembre 1923.

Neutralisation de la toxine (Extinction de la réaction de Dick)

Utilisant la seconde méthode, nous avons cherché si le sérum des sujets possédant une réaction de Dick négative neutralise « in vitro » la toxine.

Technique : à 1 cc. de toxine diluée (20 doses cutanées) on ajoute 1 cc. de sérum à étudier. Le mélange est porté à l'étuve à 37° pendant une heure et 0 cc. 1 (= 1 dose cutanée) injecté dans le derme d'un sujet sensible. Si la réaction est négative, on conclut à la neutralisation de la toxine par le sérum. En même temps, on injecte pour contrôle en deux autres points 0 cc. 1 de toxine diluée (1 dose cutanée) et 0 cc. 1 du sérum à étudier.

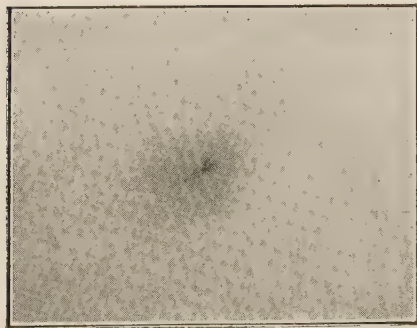
Là encore, nous avons observé un parallélisme absolu entre les réactions cutanées des sujets observés et les propriétés de leur sérum. Le tableau annexé résume quelques-unes de nos constatations.

ENFANT	RÉACTION DE DICK	Propriété du sé- rum : Extinction de l'exanthème scarlatineux. (Schantz et Charlton)	Propriété du sé- rum : Neutralisa- tion de la toxine « in vitro »
Bre... L.....	—	+	+
Brun... M...	—	+	+
Plong .. L..	—	+	+
Hat... M.....	+	—	—
Hucl .. R....	+	—	—
Mart .. A....	+	—	—

Nous trouvons dans le résultat de ces expériences un précieux argument en faveur de la réaction de Dick. Dans un chapitre spécial, nous verrons qu'il est possible, en injectant dans le derme des quantités croissantes de toxine, de doser indirectement l'antitoxine sanguine.

PLANCHE IV

Extinction de la Réaction de Dick



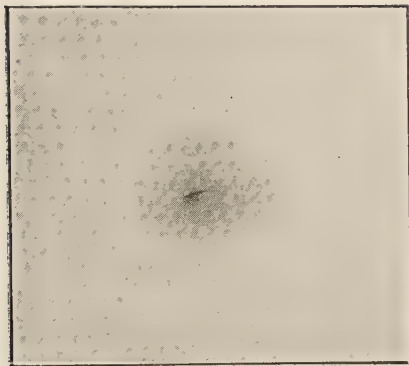
A

Réaction obtenue 24 heures après l'injection de toxine (une dose cutanée).



B

Neutralisation par le sérum d'un sujet présentant une réaction de Dick négative.



C

Absence de neutralisation par le sérum d'un sujet présentant une réaction de Dick positive.

CHAPITRE IV

Immunité vis-à-vis de la scarlatine et réaction de Dick

Si l'on pratique systématiquement des injections intradermiques de toxine de Dick chez un très grand nombre d'individus d'âge différent et appartenant à des milieux divers, on observe des résultats tout à fait discordants.

Nous avons signalé, au début de ce travail, que les résultats contradictoires obtenus par de nombreux observateurs, tenaient souvent à des différences de technique. Néanmoins, même si l'on emploie une méthode absolument correcte, les résultats obtenus peuvent être singulièrement différents.

VARIATIONS SUIVANT L'ÂGE

Lors d'un travail antérieur fait en collaboration avec Robert Debré et Henri Bonnet (1) et dont nous

(1) R. DEBRÉ, M. LAMY et H. BONNET : *Annales de Médecine*, tome XIX, n° 5, Mai 1926.

avons déjà rapporté les résultats, nous signalions que le pourcentage des réactions positives varie beaucoup avec l'âge des individus. Chez plus de 1.200 sujets observés par nous à cette époque, nous constatons que le pourcentage des réactions positives variait entre 10 et 45 %.

Depuis la publication de ce premier travail, nous avons poussé nos recherches sur ce point et enrichi nos statistiques. Les résultats que nous avons obtenus confirment complètement les précédents.

Voyons séparément ce qui se passe lorsque l'on s'adresse à des enfants, à des adolescents, à des adultes ou enfin à des nourrissons depuis leur naissance jusqu'à l'âge de 2 ans.

1° RÉACTIONS PRATIQUÉES CHEZ LES ENFANTS.

Nous avons observé un très grand nombre d'enfants dont l'âge variait entre 2 et 15 ans. Nous joignons à cette statistique les résultats obtenus chez les adolescents et les adultes jeunes, jusqu'à l'âge de 20 ans. Ce groupe de sujets présente une susceptibilité considérable.

Il résulte de nos recherches, comme on le verra par la lecture du tableau ci-joint, que le nombre maximum de sujets réceptifs apparaît entre l'âge de 2 et celui de 5 ans ; entre 2 et 3 ans, nous trouvons 48, 2 % de sujets réceptifs ; chez des enfants de 4 et 5 ans, 41,3 % réagissent positivement.

Réactions observées chez des sujets de 2 à 20 ans

AGE	Nombre de sujets examinés	Nombre de sujets à Dick +	Nombre de sujets à Dick -	Pourcen- tage de réactions +
2 à 3 ans	290	140	150	48,2
4 à 5 ans	750	310	440	41,3
6 à 7 ans	600	200	400	33,3
8 à 10 ans	380	120	260	31,5
11 à 13 ans	270	70	190	25,9
14 à 20 ans	230	60	170	26

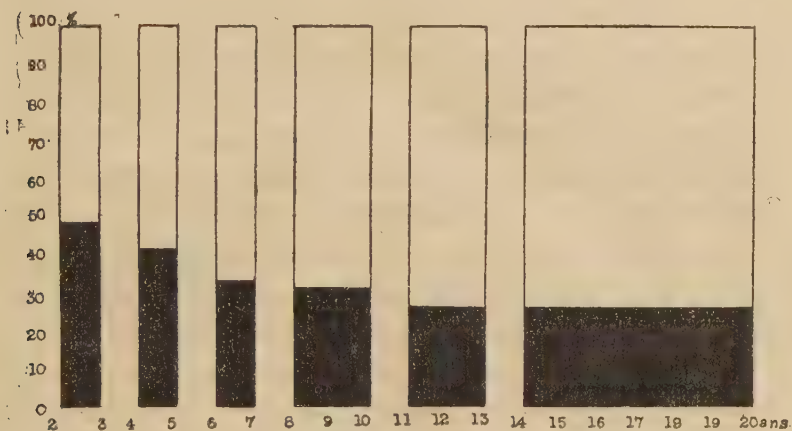


FIG. 1

Ces résultats sont presque superposables à ceux que nous avons précédemment obtenus.

Si l'on s'adresse à des enfants un peu plus âgés, entre l'âge de 6 et celui de 10 ans, le pourcentage des sujets qui présentent des réactions positives fléchit et tombe aux environs de 33, puis de 30 %. Si

L'on étudie des enfants encore plus âgés, entre 11 et 13 ans, on obtient un nouveau palier : 25 % seulement des sujets donnent une réaction positive. Enfin, chez des jeunes gens de 14 à 20 ans, nous obtenons des chiffres à peu près analogues : 26 %.

2° RÉACTIONS PRATIQUÉES CHEZ LES ADULTES.

Lors du travail antérieur dont nous parlions plus haut, nous avons étudié 233 adultes. Parmi ceux-ci 205 présentaient une réaction négative, 26 seulement réagissaient positivement, soit un pourcentage de réactions positives de 11 % environ.

Il nous a semblé que cette question méritait d'être étudiée plus attentivement : en particulier, il nous paraissait vraisemblable qu'un plus grand nombre de sujets réceptifs devait exister parmi des individus jeunes que parmi des individus plus âgés.

La lecture du tableau ci-contre permet de se rendre compte que les faits ont répondu à nos prévisions et que le nombre des sujets qui présentent une réaction positive diminue dans une proportion très forte à mesure qu'ils avancent en âge. C'est ainsi que parmi les sujets de 20 à 30 ans nous trouvons encore près de 25 % de réactions positives. Ce pourcentage tombe aux environs de 14 % quand on s'adresse à des sujets de 30 à 40 ans ; il est de 9 % seulement entre 40 et 50 ans. Enfin, quand on examine des sujets qui ont dépassé l'âge de 50 ans, on ne trouve qu'une proportion extrêmement faible de sujets réceptifs : 5 % environ.

Résultats obtenus chez des adultes

AGE	Nombre de sujets examinés	Nombre de sujets à Dick +	Nombre de sujets à Dick -	Pourcen- tage de réactions +
20 à 30 ans	290	70	220	24,1
30 à 40 ans	150	20	130	13,3
40 à 50 ans	110	10	100	9
au delà de 50 ans	210	10	200	4,7



FIG. II

On pourrait s'étonner de trouver une diminution aussi régulièrement progressive des réactions positives, à mesure que l'on s'adresse à des sujets de plus en plus âgés. On pourrait penser, en effet, qu'un homme de 40 ans vivant à Paris depuis 20 ou 30 ans, a déjà eu plusieurs contacts occultes avec le germe ; il est « à priori » peu vraisem-

blable que la négativation de la réaction après 40 ou 50 ans, soit due à un premier contact. Selon toute probabilité, c'est la répétition de ces contaminations discrètes, leur « sommation » qui finit par créer une immunité solide.

3° RÉACTIONS FAITES CHEZ LES NOURRISSONS.

Nous avons également cherché comment réagissaient les nourrissons depuis leur naissance jusqu'à l'âge de 2 ans environ. Disons-le immédiatement, nous avons observé dans ces collectivités un pourcentage de sujets réceptifs beaucoup moins élevé que lorsque nous nous adressions à des sujets un peu plus âgés. Serrant la question de plus près, nous avons alors divisé ces enfants en plusieurs catégories et étudié séparément ce qui se passait lorsque nous nous adressions à des enfants de moins de six mois, à des enfants de 6 à 12 mois, ou enfin à des nourrissons dont l'âge variait entre 1 et 2 ans.

Nous avons trouvé des différences extrêmement nettes et nous avons pu constater très rapidement que la faible proportion des sujets à réaction positive s'observait uniquement parmi les enfants de la première catégorie. En effet, entre 6 et 12 mois, nous trouvions 50 % de sujets réceptifs, c'est-à-dire le chiffre le plus élevé que nous ayons observé, entre 12 et 24 un chiffre sensiblement analogue au précédent (45 %). Au cours des six premiers mois de l'existence, le pourcentage des sujets qui donnent une réaction positive est beaucoup plus faible.

Réactions observées au cours des 2 premières années de l'existence

AGE	Nombre de sujets examinés	Nombre de sujets à Dick +	Nombre de sujets à Dick -	Pourcen- tage de réactions +
6 premiers mois	38	10	28	26,3
6 à 12 mois	16	8	8	50
12 à 24 mois	31	14	17	45,1



FIG. III

D'après notre statistique, il n'est que de 25 % environ, exactement 26,3 %.

Nous verrons plus loin quelle signification il faut attribuer à ces faits ; nous étudierons l'hérédité antitoxique et les conclusions pratiques qui découlent de cette notion.

Les résultats obtenus à la suite de l'épreuve de Dick, concordent-ils avec les données de l'épidémiologie? En d'autres termes, est-ce à l'âge où l'on observe le plus grand nombre de sujets réceptifs que sont constatés également le plus grand nombre de cas de scarlatine? De la comparaison des statistiques peut découler un enseignement permettant de juger la valeur de l'épreuve de Dick.

Sur un grand nombre de points, de toute évidence, les deux statistiques concordent. On sait que la scarlatine est particulièrement fréquente au cours de la deuxième enfance, qu'elle frappe volontiers l'adulte jeune, mais que, par contre, elle est très rare à l'âge moyen de la vie et chez le vieillard; elle atteint rarement le nourrisson au cours des premiers mois de l'existence. Par contre, si l'on en croit l'épreuve de Dick, le maximum de susceptibilité existerait entre l'âge de 1 an et celui de 5 ans environ, alors que ce sont des enfants en général plus âgés qui sont surtout victimes de la maladie. A vrai dire, cet argument ne nous paraît pas décisif; les conclusions que l'on pourrait tirer, à première vue, de la comparaison de ces deux statistiques ne tiennent pas compte d'un élément essentiel: l'exposition à la contagion. En effet, si des sujets très jeunes, réceptifs, ne sont pas victimes de la maladie, c'est que, le plus souvent, ils n'y ont pas encore été exposés. Les risques de contagion se produisent surtout quand l'enfant commence à vivre en collectivité, en particulier quand, sorti du cadre familial, il commence à fréquenter l'école.

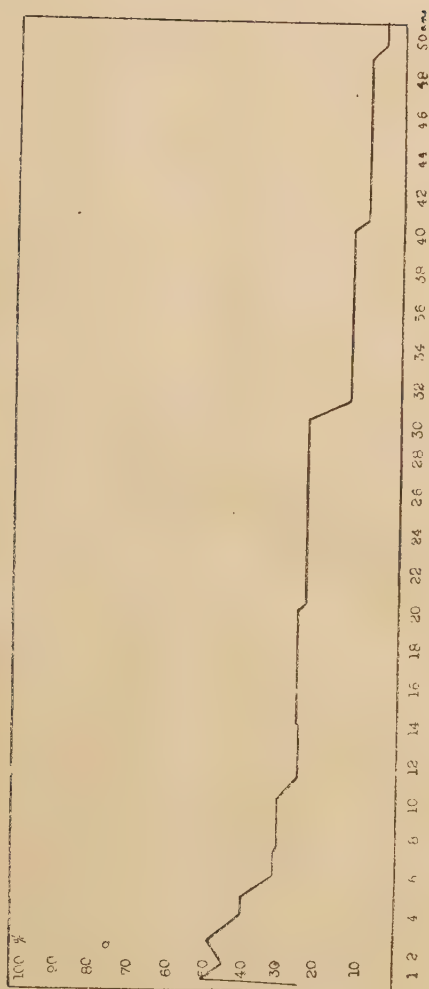


FIG. IV

Variations dans le pourcentage des réactions positives. Influence de l'âge

La même objection d'ailleurs, pourrait être faite à l'épreuve de Schick ; on sait, en effet, que la presque unanimité des enfants de 1 an réagissent positivement à cette épreuve et cependant un plus grand

nombre de cas de diphtérie éclatent certainement chez des sujets plus âgés. Là encore, le rôle de l'encombrement, celui de la contagion scolaire sont primordiaux.

VARIATIONS AVEC LE MILIEU

Si les variations observées dans les statistiques publiées par les différents auteurs s'expliquent par ce qu'ils se sont adressés à des individus d'âge différent, on en trouve une autre raison dans ce fait qu'ils ont opéré dans des milieux très divers.

Lors de nos premières recherches et bien que nous fussions sûrs d'employer une technique impeccable, nous avons été frappés par ce fait que dans l'ensemble nous trouvions un pourcentage de sujets réceptifs nettement inférieur à celui qui avait été indiqué au delà de l'Atlantique. Nous avons envisagé, pour expliquer cette discordance, différentes hypothèses et avancé, quoique sans grande conviction, que peut-être il fallait tenir compte du facteur ethnique. La suite de nos recherches nous a montré qu'en réalité il fallait mettre ces variations sur le compte du milieu dans lequel nous opérions. Même en nous adressant à des sujets d'âge sensiblement comparable, nous trouvions un pourcentage de réactions positives extrêmement variable. Comment expliquer des variations aussi considérables ?

Seule, l'immunisation occulte par contact avec des scarlatineux avérés ou avec des sujets atteints

de scarlatine fruste nous paraît rendre compte des faits observés. Aussi avons-nous poursuivi notre enquête dans ce sens et, dans les différentes collectivités où nous avons pratiqué des réactions de Dick, avons-nous cherché à nous rendre compte si l'on avait ou non signalé des cas de scarlatine antérieure. Nous avons tenu compte de l'encombrement. Poursuant notre enquête, nous avons demandé si les sujets examinés arrivaient de la campagne ou s'ils avaient longtemps vécu dans un milieu urbain.

Ces enquêtes nous ont fourni des résultats extrêmement intéressants et grâce aux renseignements obtenus, nous avons pu expliquer de la façon la plus claire les discordances de nos résultats. C'est ainsi que dans une collectivité d'enfants où la scarlatine existait pour ainsi dire à l'état endémique, le pourcentage de sujets réceptifs était extrêmement faible, 18 % seulement.

Nous avons alors cherché quelle était la proportion des porteurs de germe et nous avons trouvé que 50 % environ des enfants hébergeaient, soit au niveau de la gorge, soit dans leur naso-pharynx, un streptocoque hémolytique.

Dans une autre collectivité d'enfants exactement comparable à la première, mais où la scarlatine n'était apparue que de façon exceptionnelle et où des cas isolés avaient été seuls signalés, le pourcentage de sujets réceptifs atteignait près de 40 %. Par contre, un nombre infime de sujets hébergeaient le streptocoque hémolytique.

Variations observées dans différents milieux

COLLECTIVITÉ	Nombre de sujets examinés	Nombre de sujets à Dick +	Nombre de sujets à Dick -	Pourcentage de sujets à Dick +	PARTICULARITÉS		
					Milieu	Cas de scarlatine	Conditions sociales
1 Groupe d'élèves-infirmières.....	16	14	2	87 5	rural	0	bonnes
2 Collectivité d'enfants	98	65	33	66.3	rural	Cas sporadiques	bonnes
3 Ecole	441	166	275	37.6	rural	Cas sporadiques	Assez bonnes
4 Asile d'enfants	70	25	45	35 7	ur-bain	Cas sporadiques	Assez bonnes
5 Salles d'hôpital (Enfants Malades)	89	26	63	29 2	ur-bain	Cas sporadiques	Médiocres (encombrement)
6 Asile d'enfants	111	27	84	24	ur-bain	Cas sporadiques	Médiocres (encombrement)
7 Ecole	748	138	610	18.4	rural	Scarlatine endémique	Assez bonnes
8 Asile d'enfants	88	11	77	12.2	ur-bain	Epidémie récente de Sc.	Médiocres (encombrement)

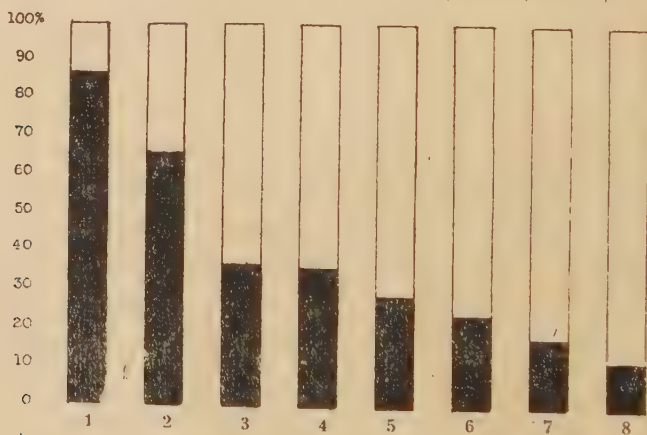


FIG. V

Nous avons observé un exemple encore plus démonstratif de l'influence qu'exerce à ce point de vue une épidémie ou une endémie de scarlatine. Dans un asile d'enfants parisiens, nous trouvions, en septembre 1926, 24 % de réactions positives. 17 cas de scarlatine ayant éclaté durant l'hiver dans cette collectivité, le pourcentage des réactions positives était, en mars 1927, tombé à 12 %. De toute évidence, le contact avec le germe de la scarlatine, infectant pour quelques-uns, avait apporté l'immunité au plus grand nombre.

Le tableau annexé illustre ces constatations.

La question de l'encombrement joue également un rôle ; il favorise les contaminations et aussi les immunisations occultes. C'est ainsi que dans les salles d'hôpital où sont hébergés des enfants appartenant à la classe pauvre, on trouve un pourcentage de sujets positifs beaucoup plus faible que celui observé dans les milieux aisés, par exemple 25 % au lieu de 40 %. La même différence s'observe suivant que l'on opère en milieu urbain ou en milieu rural. Nous avons eu l'occasion de pratiquer des réactions de Dick chez 16 élèves infirmières arrivées depuis quelques semaines de la campagne : 14 présentaient une réaction positive, soit 87,5 %. Dans un centre de placement familial à la campagne, où se trouvaient réunis de jeunes enfants de 18 mois à 7 ans, 66, 3 %, réagissaient positivement.

Il est absolument exceptionnel d'observer une proportion analogue de sujets réceptifs quand on recherche la réaction en milieu urbain.

**Immunité chez des sujets appartenant à la même famille
(frères et sœurs).**

NOMS	AGE	Résultat obtenu avec 1 dose cutanée	Résultat obtenu avec 2 doses cutanées
Rob... Paulette.....	6	+	+ +
— Léon.....	7	—	+
Voi... Marcel.....	3	—	—
— Léon.....	5	—	—
Luc... Paul.....	4 1/2	—	—
— Bernard.....	8	—	—
Del... Claude.....	4	+	+
— André.....	5	+	+
— Bernard.....	6 1/2	+	+
Dy... Jenny.....	3	—	—
— Clara.....	4	—	—
— Céline.....	7 1/2	—	—
Del... Raymonde. . .	7	—	—
— Paulette. . .	10	—	—
War... Pierre.....	2 1/2	+	—
— Gaston.....	5	+	—
Osc... Odette.....	3	+	+ +
— Rolande.....	5	+	+ +
Bel... Eugène.....	7	+	—
— Pierre.....	12	—	—
— Raymond.....	14	—	—
— Gaston.....	15	—	—
Dic... Henri.....	7	+	+
— Adolphe.....	10	—	—
Pal... Auguste.....	7	+	+ +
— Georges.....	13	+	+ +
Leb... Lucien.....	5	—	—
— Robert.....	12	—	—

INFLUENCE D'UNE ÉPIDÉMIE DE SCARLATINE
SUR LE POURCENTAGE DES RÉACTIONS POSITIVES

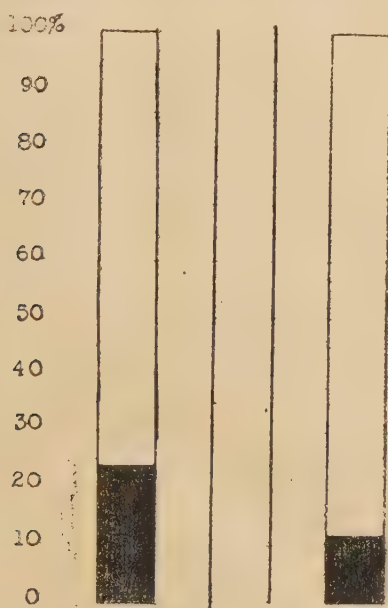


FIG. VI

Proportion des réactions positives

Avant l'épidémie
de scarlatine
24 %

Après l'épidémie
de scarlatine
12,2 %

Le tableau ci-joint (p. 68), où se trouvent résumées toutes ces constatations, permet de se rendre compte facilement de l'influence de ces divers facteurs.

Ces différentes conditions d'existence nous paraissent expliquer admirablement les variations observées. D'ailleurs, ces faits ne sont pas particuliers

à la scarlatine ; on en a signalé d'analogues à propos de la diphtérie.

Les auteurs américains, William H. Park (1) et Abraham Zingher (2) en particulier, avaient observé que le pourcentage des sujets réagissant positivement à l'épreuve de Schick était infiniment plus élevé dans les milieux riches que dans les milieux pauvres. La comparaison des résultats obtenus dans les écoles des divers quartiers de New York est, à cet égard, tout à fait suggestive. Les mêmes faits ont été observés en Angleterre par Dudley, sur les élèves de l'école de Greenwich. En France, Lereboullet et Pierre Joannon (3) en ont signalé d'analogues à propos de l'immunisation latente contre la diphtérie dans les salles d'hôpital. D'ailleurs, s'il fallait donner un argument de plus, nous le trouverions dans ce fait que des sujets de la même famille, c'est-à-dire pratiquement placés dans des conditions semblablement identiques, réagissent habituellement de la même façon.

Le tableau ci-joint résume les résultats obtenus dans différentes familles. Sa lecture permet de se convaincre que les réactions observées chez les différents enfants d'une même famille sont bien sou-

(1) W. H. PARK : The Schick réaction etc. Transaction 13th *annual Meeting American Child Hygiène Association*, Washinton, 12-14 oct. 1922.

(2) ABRAHAM ZINGHER : The Schick test performed on more than 150.000 children, in Public and Parochial Schools in New York. *Am J. dis. Child.* may 1923.

(3) P. LEREBoullet et P. JOANNON : *Soc. de biologie*, 1^{er} et 8 mars 1924.

vent parallèles. Quand elles diffèrent, c'est habituellement l'enfant le plus âgé qui présente la réaction la plus faible, ayant eu plus d'occasions de s'immuniser.

CHAPITRE V

Scarlatine et réaction de Dick

Valeur de la réaction de Dick comme indicateur de la réceptivité à la scarlatine

L'existence chez un sujet donné d'une réaction de Dick positive implique-t-elle qu'il est réceptif vis-à-vis de la scarlatine et, réciproquement, la présence d'une réaction négative indique-t-elle qu'il est immunisé ? La réponse à cette question est d'importance primordiale. Selon qu'on la résoud par l'affirmative ou par la négative, on accorde à la réaction une énorme valeur ou bien on lui dénie tout intérêt.

A dire vrai, cette question a été résolue dans des sens divers ; alors qu'aux Etats-Unis la plupart considèrent ce « test » comme un critérium valable de la réceptivité, dans d'autres pays s'est élevé un concert de voix discordantes. Là encore, beaucoup de ces travaux sont sujets à caution : certaines de

**Cas de Scarlatine survenus chez des sujets antérieurement
soumis à l'épreuve de DICK**

NOMS ET PRÉNOMS	AGE	DATE de la réaction de Dick	RÉSUL- TAT	SCARLATINE
Mal... Isaac.....	6	14-1-26	+	le 7-3-26
Vil... François.....	6	14-1-26	+	11-4-26
Vil... Claude.....	5	28-1-26	+	15-3-26
Gir... Maurice.....	9	28-1-26	+	20-3-26
Man... Yvonne... ..	8	28-1-26	+	14-4-26
Cle... Alfred.....	6	28-1-26	+	12-2-26
Tad... Bernard.....	6	28-1-26	+	12-3-26
Car... Paul.....	5	28-1-26	+	18-2-26
Rec... Ernest.....	5	8-2-26	+	20-2-26
Sef... Bernard.....	7	18-2-26	+	22-2-26
Com... Roger.....	9	25-2-26	-	16-3-26
Cou... Marcel.....	8	25-2-26	+	26-2-26
Bun... René.....	9	25-2-26	-	27-2-26
Cou... Félix.....	11	25-2-26	+	6-3-26
Mul... Georges.....	6	3-3-26	+	14-3-26
Nass... Rose.....	6	16-10-25	++	9-11-26
Ler... Antoinette...	7	1-12-25	+	12-1-26
Sauv... Rose.....	6	7-9-26	++	26-9-26
Len... Maurice.....		20-3-26	+	23-4-26
Del... Raymond...	7	27-8-26	+	19-10-26
Luc... Raoul.....	4 1/2	27-8-26	+	21-10-26
Rob... Paulette.....	6	27-8-26	+	7-11-26
Gr... Louis.....	2 1/2	6-12-26	++	22-12-26
Jou... Raymonde...	5	30-3-26	+	2-4-27
Rém... Andrée.....	7	12-1-26	+	15-3-27

ces publications ont été basées sur un nombre d'observations notoirement insuffisant ; d'autres auteurs ont employé une technique manifestement incorrecte. Nous ne reviendrons pas à nouveau sur des critiques déjà formulées.

Il faut avouer d'ailleurs qu'il est extrêmement difficile de porter rapidement un jugement sur cette question. Seule l'expérience, aidée du recul du temps, permet de se faire une opinion raisonnée. Après avoir pratiqué la réaction sur un grand nombre de sujets, il faut attendre que des cas de scarlatine éclatent dans la collectivité à laquelle ils appartiennent. Depuis deux ans environ, nous nous sommes attachés à l'étude de cette question et nous avons pu voir survenir un certain nombre de cas de scarlatine chez des enfants préalablement étudiés. Le nombre des cas ainsi observés par nous chez des enfants dont la réaction de Dick avait été pratiquée plusieurs jours, plusieurs semaines ou plusieurs mois avant l'écllosion de la maladie est de 25. Sur ces 25 sujets, 23 avaient une réaction positive, 2 avaient une réaction négative, comme on peut en juger par le tableau annexé.

Cette expérience personnelle qui vient à l'appui de plusieurs belles statistiques étrangères nous paraît frappante. Pour bien mettre en lumière tout l'intérêt de ces faits, nous voudrions y ajouter trois observations typiques :

OBSERVATION I

Le 16 octobre 1925, nous pratiquons une série de réactions de Dick dans une collectivité de 18 enfants, dont l'âge varie de 4 à 16 ans. Nous obtenons les résultats suivants : 10 résultats négatifs (dont 1 chez une enfant présentant des antécédents de scarlatine), 8 résultats positifs. De ces 8 réactions positives, 2 sont faibles, 4 moyennes, 1 seule extrêmement forte, celle de l'enfant Nas... Rosette, âgée de 6 ans. Sur la face antérieure de l'avant-bras est apparue au niveau du point d'injection une zone rouge, en saillie, légèrement ornée et un peu douloureuse, réaction qui disparaît en 3 jours. Or, de ces 8 enfants, une seule a contracté la scarlatine, précisément l'enfant qui présentait cette réaction fortement positive. Le 9 novembre 1925, elle est prise brusquement d'un violent mal de gorge, sa température atteint rapidement 39°. Quand nous la voyons, le surlendemain, elle présente une scarlatine typique. L'aspect de la gorge et de la langue, les caractères de l'exanthème, qui existe depuis la veille ne laissent aucun doute. D'ailleurs, l'épreuve de Schultz-Charlton, immédiatement pratiquée, a donné un résultat positif. Le 11 novembre, ce même jour, nous faisons une réaction de Dick : lue le lendemain, elle donne un résultat faiblement positif. L'enfant a été suivie par nous les jours suivants : elle a présenté la desquamation caractéristique de la maladie ; l'intradermoréaction pratiquée 10 jours plus tard, le 18 novembre, a donné un résultat complètement négatif.

OBSERVATION II

L'enfant Ler.. Antoinette, 7 ans, reçoit le 1^{er} décembre 1925 une injection intradermique de toxine de Dick. La réaction est positive. On prélève alors quelques centimètres cubes de sang, et l'on étudie les propriétés de son sérum en ce

qui concerne la neutralisation de la toxine de Dick et l'extinction de l'exanthème scarlatineux.

Le sérum de l'enfant, injecté à la dose habituelle, dans le derme d'un sujet atteint d'une scarlatine typique et évidente, n'a pas produit le phénomène de l'extinction locale. Nous avons vérifié qu'il s'agissait bien d'une scarlatine en produisant le phénomène de Schultz-Charlton avec un autre sérum (celui d'un sujet à Dick négatif).

Le sérum de l'enfant, mélangé à parties égales avec une dilution de toxine (à 1 p. 750), n'a pas neutralisé la toxine de Dick chez 4 enfants, dont la réaction était nettement positive à la suite d'une injection de toxine diluée à 1 p. 1.500. Pour contrôle, nous avons vérifié que la réaction de ces quatre sujets était supprimée par le mélange de la toxine avec d'autres sérums connus (ceux de sujets à Dick négatif).

Les réactions cutanées et humorales de l'enfant Ler... Antoinette, étaient donc bien connues de nous, et si l'on accepte la théorie des Dick, elles indiquaient qu'elle était réceptive. Or, le 12 janvier, Antoinette Ler... contractait la scarlatine. L'épreuve de Schultz-Charlton n'a pu être faite à ce moment, mais le diagnostic clinique ne fait pas de doute.

Le 19 janvier, c'est-à-dire 7 jours après le début de la maladie, nous pratiquons une réaction intradermique : celle-ci est complètement négative. Le 30 janvier, on constate que le sérum renferme une quantité appréciable d'antitoxine.

OBSERVATION III

Le 7 septembre 1926, nous pratiquons des réactions de Dick dans une salle d'hôpital où sont couchés 16 enfants de 1 an et demi à 7 ans. Parmi ceux-ci 6 présentent une réaction négative, 5 ont une réaction positive : 1 faible, 2 moyennes et 2 fortes.

Quelques jours plus tard, le 25 septembre, l'un des deux enfants qui présentait une réaction fortement positive, Sauv...

Rose, âgée de 6 ans, présente tous les symptômes d'une scarlatine : élévation brusque de température, vomissements, angine rouge et, le lendemain, éruption typique. La réaction de Dick, pratiquée quelques jours après, est devenue complètement négative. L'enfant a été examinée à nouveau le 14 novembre. Elle gardait une réaction de Dick négative et la recherche de l'anti-toxine dans le sang a donné un résultat positif.

Enfant SAUV..... Rose				
DATE	RÉSULTATS DE LA RÉACTION DE DICK			RECHERCHE de l'antitoxine dans le sérum
	1 dose	2 doses	4 doses	
26— 9—26	+ (20 × 16) Rougeur	+ + (28 × 16) Rougeur Gonfl. léger	+ + (37 × 20) Rougeur Gonfl. léger	—
25— 9—26		Scarlatine		
14—11—26	—	—	—	+ +

Il résulte de notre expérience que la réaction de Dick est un excellent témoin de l'immunité ou de la réceptivité vis-à-vis de la scarlatine. Un certain nombre de points, cependant, méritent discussion. Tout d'abord, comme on peut en juger d'après la statistique publiée plus haut, deux fois nous avons vu la scarlatine éclater chez des malades qui présentaient une réaction de Dick négative. Une fois, la réaction avait été pratiquée en période d'invasion, l'avant-veille de l'éclosion de la maladie. La deuxième fois, l'épreuve avait été faite trois semaines auparavant. Comment interpréter ces faits ?

Nous avons pensé tout d'abord, pour expliquer le premier de ces cas que la négativation de la réaction pouvait se faire en pleine période d'incubation, un individu pouvant posséder à ce moment suffisamment d'anti-toxine pour négativer la réaction de Dick, insuffisamment pour éviter la maladie. Cette explication cependant nous paraît, à l'heure actuelle, peu satisfaisante. Aussi avons-nous tendance à penser que peut-être ces deux résultats paradoxaux sont dus à des fautes de technique ou à des erreurs de lecture. Au moment où nous avons pratiqué ces réactions, nous n'utilisions pas une technique aussi rigoureuse que celle que nous employons actuellement. Il est possible que nous ayons injecté des doses légèrement insuffisantes ou peut-être considérée à tort comme négative une réaction positive-limite.

Une autre explication est peut-être plus vraisemblable, à savoir la probable insuffisance de la dose proposée par G. F. et G. H. Dick. Comme nous l'avons vu dans un autre chapitre, l'injection de cette dose donne quelquefois des réactions extrêmement faibles, parfois même négatives chez des sujets dans le sérum desquels on ne peut mettre en évidence d'anti-toxine. Il est extrêmement vraisemblable qu'en utilisant une dose double de toxine, nous aurions vu apparaître chez nos deux sujets une réaction positive.

Un autre point de vue méritant discussion est le suivant : dans les collectivités où nous avons pratiqué ces réactions, nous n'avons vu éclater qu'un nombre restreint de cas de scarlatine, alors que la

proportion des individus réceptifs était relativement élevée. Un grand nombre de sujets manifestement réceptifs ont échappé à la maladie. En fait, cette constatation n'a rien de choquant. Elle serait tout à fait inadmissible si nous étions en présence d'une maladie de haute contagiosité telle la rougeole ou la grippe. Il en est tout autrement ici, et la contagiosité de la scarlatine est, on le sait depuis longtemps, relativement faible. Il en est de même, d'ailleurs, dans le cas de la diphtérie. Dans une collectivité d'enfants où éclate un cas de diphtérie, un grand nombre de sujets qui présentent une réaction de Schick positive échappent cependant à la contamination. Bien plus, on peut facilement se convaincre qu'un certain nombre de sujets sont non seulement réceptifs, mais encore porteurs de germes, sans pour cela être contaminés. S'il en était autrement, d'ailleurs, il serait impossible de concevoir la possibilité de cette « immunisation occulte » dont nous parlons dans un autre chapitre ; on ne pourrait acquérir l'immunité qu'en contractant la maladie ; c'est le cas de la rougeole.

En conclusion, l'épreuve de Dick a pour le dépistage des sujets réceptifs à la scarlatine, une valeur indiscutable. Son intérêt est exactement comparable à celui de la réaction de Schick.

Nous verrons, au cours de ce travail, qu'il faut tenir compte d'un grand nombre d'erreurs. Comme nous le dirons plus loin, l'épreuve de Dick n'a guère de valeur chez certains sujets : les cachectiques, les

rougeoleux et les convalescents de rougeole, les sujets qui viennent de subir une injection de sérum ou de sang humain ou de présenter un exanthème quelconque. Nous entrerons, plus loin, dans la discussion de ces faits qui d'ailleurs ne sont pas particuliers à la réaction de Dick et valent probablement pour bien d'autres réactions, par exemple celle de Schick.

Réactions pratiquées chez les sujets ayant des antécédents de scarlatine

Nous avons étudié comment se comportent vis-à-vis de la réaction de Dick les sujets ayant eu autrefois la scarlatine. Il nous a semblé que nous avions là un moyen de nous rendre compte de la valeur de la réaction. En effet, on considère en général que la scarlatine provoque l'apparition d'une immunité solide et de fait les récurrences de la maladie sont relativement rares.

Cette enquête, à dire vrai, présentait des difficultés considérables. On sait, en effet, que les causes d'erreur sont extrêmement fréquentes et que, bien souvent, le diagnostic de scarlatine est porté à tort. Aussi n'avons-nous retenu que les cas dans lesquels le diagnostic était à peu près certain, les malades ayant été observés par nous ou hospitalisés dans un service de contagieux.

Nous avons aussi éliminé de cette statistique les sujets ayant présenté une scarlatine récente. Il

s'agissait là de convalescents et leur étude posait un problème un peu différent.

Nous avons trouvé 16 enfants ou adultes qui avaient autrefois présenté une scarlatine indiscutable. Le délai le plus rapproché entre la date de la maladie et celle où nous avons pratiqué la réaction était de 5 mois ; la plus éloignée, de 5 ans. Un seul de ces sujets avait une réaction positive. Les 15 autres réagissaient négativement. L'enfant chez lequel nous avons constaté la réaction positive avait souffert d'une scarlatine très légère cinq mois auparavant.

La constatation de ces résultats apporte une nouvelle confirmation en faveur de la méthode, puisque dans la presque unanimité des cas nous avons trouvé une réaction négative. Là encore, l'observation clinique et les épreuves de laboratoire donnent des résultats parallèles.

La constatation faite de temps en temps d'une réaction positive chez un sujet autrefois atteint d'une scarlatine légitime n'infirmes en aucune façon la valeur de la méthode.

Des faits analogues ont été signalés par différents auteurs ; ils concordent d'ailleurs parfaitement avec les observations cliniques et l'on sait que les rechutes et les récidives de scarlatine, pour être rares, sont loin d'être exceptionnelles.

Certains sujets s'immunisent peu, d'autres pas du tout. Ces faits ne sont pas d'ailleurs particuliers à la maladie que nous étudions. On en a constaté d'analogues à propos de la diphtérie.

SUJETS AYANT EU AUTREFOIS LA SCARLATINE	RÉACTIONS DE DICK POSITIVES	RÉACTIONS DE DICK NÉGATIVES
16	1	15

**Réactions observées chez les convalescents
de scarlatine**

Nous avons étudié comment réagissaient les sujets convalescents de la maladie. Chez 136 d'entre eux, examinés en pleine période de convalescence, de la 3^e à la 6^e semaine, 135 fois la réaction était négative.

Une seule fois, nous avons observé une réaction faiblement positive dans le cours de la convalescence d'une scarlatine légère ; il nous a été impossible de répéter plus tard la réaction, afin de voir si elle devenait entièrement négative.

CONVALES- CENTS DE SCARLATINE	RÉACTIONS POSITIVES	RÉACTIONS NÉGATIVES	POURCENTAGE DES RÉACTIONS NÉGATIVES
136	1 (+ faible)	135	99 p. 100

On ne saurait trop insister sur l'intérêt de ces constatations ; le fait que, d'une façon pratiquement constante, la réaction est négative chez les convalescents de scarlatine comme chez les anciens scarlatineux, est un des points les plus importants à retenir pour la justification de la méthode.

La réaction de Dick au début de la scarlatine

Nous avons vu que la réaction de Dick était, dans l'immense majorité des cas, positive avant l'éclosion de la maladie, négative dans la convalescence. Que devient la réaction pendant l'évolution de la scarlatine? Quelles modifications humorales peut-on constater au cours et au décours de celles-ci? Tels sont les problèmes que nous nous sommes attachés à résoudre.

Certains auteurs, tels A. Zingher, ont avancé que pratiquement la réaction était toujours positive dans les premiers jours de la maladie, qu'elle allait se négativant progressivement dans le décours de celle-ci et que presque tous les convalescents réagissaient négativement. Cet auteur donne les chiffres suivants : 98 % de réactions positives dans les six premiers jours, 91,13 % de sujets négatifs pendant la convalescence.

Si nous sommes d'accord avec A. Zingher pour affirmer que la presque unanimité des convalescents présentent une réaction négative, nous différons complètement d'avis en ce qui regarde les résultats obtenus au début de la maladie. D'ailleurs les auteurs de la méthode n'ont jamais rien avancé de semblable. Et d'après l'expérience personnelle de G. F. et G. H. Dick (1) la réaction dans les tout premiers jours de la scarlatine est négative chez 50 % des sujets.

(1) G. F. et G. H. DICK. — Communication orale.

Voici quels sont les chiffres que nous avons trouvés :

Nombre de sujets examinés	Nombre de réactions +	Nombre de réactions —	Pourcentage des réactions +
61	20	41	32,7 pour 100

Ce résultat nous a paru tout à fait paradoxal et, au début, nous avait porté à considérer avec scepticisme la méthode de G. F. et G. H. Dick.

Nous nous sommes attachés alors à étudier quelle était la signification de ces réaction négatives et nous avons comparé les réactions cutanées et les réactions humorales de nos sujets. Par ailleurs, nous ne nous sommes pas contentés d'utiliser une seule dose de toxine mais chez les mêmes sujets, le même jour, nous avons injecté dans le derme des doses croissantes de toxine, de façon à déterminer le « seuil » de la réaction cutanée. Enfin, nous avons suivi pas à pas nos malades, renouvelant dans la plupart des cas tous les deux ou trois jours ces injections intradermiques de toxine et prélevant en même temps des échantillons de sang de façon à déterminer la présence de l'anti-toxine.

La première question à résoudre était la suivante : quelle est la signification d'une réaction cutanée négative dans les tout premiers jours de la maladie ?

Avant de répondre à cette question, il est indispensable de s'assurer que l'on a vraiment affaire à une réaction négative. En effet, il n'est pas toujours aisé de se prononcer. Quand l'éruption cutanée est

très forte, il est extrêmement difficile de savoir si une réaction est positive ou négative, la teinte de celle-ci étant facilement confondue avec celle de l'exanthème. Deux fois au moins, il nous est arrivé de considérer à tort que des réactions étaient négatives. Cette épreuve renouvelée le lendemain, après disparition de l'exanthème, donnait en réalité un résultat positif. Mais cette cause d'erreur étant éliminée, il est absolument incontestable que dans la plupart des cas, dès le début de la maladie alors même que l'éruption n'a pas encore disparu, la réaction, lue au bout de 24 heures, est déjà négative. Que signifie une telle réaction? Traduit-elle déjà l'immunisation de l'organisme?

Une acquisition aussi rapide de l'immunité nous paraissait « a priori » tout à fait improbable. En effet, comment admettre qu'un sujet en pleine éruption ou à peine délivré de celle-ci, qui présente outre cette éruption des symptômes légitimement attribuables à la toxine, telle la fièvre, comment admettre que ce sujet est déjà immunisé?

C'est alors que nous avons systématiquement étudié qu'elles étaient les propriétés du sérum de ces sujets. Était-ce à la présence dans le sérum, d'une certaine quantité d'antitoxine qu'était due la négativation de la réaction? Or, fait extrêmement intéressant, chez tous les sujets observés dans les premiers jours de la maladie, dans la première et même dans la deuxième semaine, nous avons pu constater qu'il n'existe aucune anti-toxine déce-

lable, c'est-à-dire que le sérum de ces sujets est incapable, mélangé « in vitro » avec la toxine, de négativer l'action de cette toxine chez les sujets réceptifs et, par ailleurs, s'avère impuissant à provoquer le phénomène d'extinction de Schultz et Charlton. Une conclusion s'impose : il n'existe pas, dès les premiers jours de la maladie, d'anti-toxine décelable dans le sang circulant. A l'immunité cutanée ou à l'apparente immunité cutanée, ne correspond pas d'immunité humorale.

Au cours de nos recherches nous fûmes amenés à étudier à quel moment apparaissait chez différents sujets la réaction cutanée. Nous pûmes constater, comme nous l'avons dit dans le chapitre consacré à cette question, que chez un sujet quelconque la réaction cutanée, si elle doit être positive, apparaît au bout de quelques heures et atteint son maximum vers la 18^e ou 24^e heure pour disparaître au bout de deux jours.

Nous fûmes surpris de constater que chez nos scarlatineux en période aiguë, il en allait tout différemment. Tous, à de rares exceptions près, présentaient une réaction positive très nette quand on faisait la lecture au bout de 4 heures, mais chez la plupart d'entre eux, la réaction était devenue complètement négative au bout de 24 heures. Le tégument n'était donc pas incapable de réagir, comme nous l'avions cru à tort. Il réagissait simplement d'autre façon, la différence constatée consistant essentiellement dans la rapidité de disparition de la réaction,

dans sa fugacité. A notre avis, il s'agit là d'un véritable phénomène « d'anergie » cutanée partielle.

ENFANTS	Jour de la maladie	RÉACTION DE DICK		Recherche de l'antitoxine dans le sang
		Lue après 4 heures	Lue après 24 heures	
Bec	4 ^o	+	—	—
Jaff.....	7 ^o	+	—	—
Schmitt	1 ^o	+	+	—
Mort	3 ^o	+	—	—
Lesh.....	2 ^o	+	—	—
Cauch.....	3 ^o	+	+	—
Osw.....	3 ^o	+	—	—
Heix	4 ^o	+	+	—
Del.....	3 ^o	+	+	—
Man.....	3 ^o	—	—	—

Depuis que nous nous sommes rendu compte de l'existence de ces faits nous avons eu l'occasion d'examiner 10 scarlatineux en période aiguë (entre le 1^{er} et le 7^e jour). 9 présentaient une réaction positive si la lecture était faite au bout de quatre heures chez cinq d'entre eux, la réaction était devenue négative après 24 heures.

Une seule fois, nous avons observé, chez un scarlatineux au troisième jour, une réaction négative en faisant la lecture quatre heures après l'injection de toxine : il est possible que la réaction ait apparu très précocement et ait eu une durée très éphémère.

Le tableau ci-joint rend compte d'un certain nombre de nos observations.

Etablissement de l'immunité - « Virage » de la réaction

A quel moment la réaction de Dick devient-elle négative après une scarlatine? A quelle date voit-on apparaître l'antitoxine dans le sérum? Ces deux phénomènes se produisent-ils en même temps?

Tels sont les problèmes que nous nous sommes efforcés de résoudre.

Chez un certain nombre d'enfants atteints de scarlatine, nous avons fait à la fois des injections intradermiques de toxine et des prélèvements de sang.

Nous sommes arrivés à conclure que le « virage » de la réaction se fait vers le 14^e ou le 15^e jour : parallèlement, on peut constater l'apparition de l'antitoxine dans le sérum. On trouvera ci-dessous les résultats obtenus chez un certain nombre de sujets.

Chez quelques-uns, après une période de quelques jours pendant laquelle existe un état « d'anergie » cutanée, la peau réagit à nouveau à la toxine comme celle d'un individu quelconque non immunisé contre la toxine. Puis la réaction se négative en même temps qu'apparaît l'anti-toxine. Nous avons pu observer ce phénomène chez l'enfant Lesh... (cf. le tableau ci-dessous).

La connaissance de la date à laquelle, après une scarlatine, s'établit l'immunité comporte des sanctions pratiques. En effet, si l'on désire prélever du

sérum chez un convalescent, afin de provoquer le phénomène de Schultz et Charlton, il ne faut pas faire ce prélèvement avant le 15^e jour ; il vaut mieux attendre jusqu'à la 3^e ou la 4^e semaine.

Dans la prophylaxie et le traitement de la scarlatine par le sérum de convalescents, il est également indispensable de tenir compte de ces faits. Nous en parlerons avec plus de détails dans un chapitre spécial.

Date d'apparition de l'immunité

NOM DE L'ENFANT	JOUR DE LA MALADIE	RÉACTION DE DICK		RECHERCHE DE L'ANTITOXINE	
		précoce (4 h.)	tardive (24 h.)	Schultz Charlton	Neutralisa- tion de la toxine
Bec	4 ^o	+	—	—	—
	26 ^o	—	—	+	+
Dal.....	1 ^o	+	+	—	—
	14 ^o	+	+	—	—
	25 ^o	—	—	+	+
	65 ^o	—	—	+	+
Mor	3 ^o	+	—	—	—
	7 ^o	+	—	—	—
	14 ^o	—	—	+	+
Lesh	2 ^o	+	—	—	—
	4 ^o	+	—	—	—
	11 ^o	+	+	—	—
	24 ^o	—	—	+	+
H	4 ^o	+	+	—	—
	14 ^o	—	—	+	+
Sch	1 ^o	+	+	—	—
	18 ^o	—	—	+	+

Recherche de la toxine dans le sang et le sérum des scarlatineux

A l'heure actuelle, il ne semble pas douteux que les signes généraux et l'éruption de la scarlatine soient dus à la substance « érythrogène » du streptocoque. Nous avons cherché si cette substance pouvait être décelée chez les scarlatineux en période aiguë, présentant une réaction positive.

J. D. Trask et F. G. Blake (1) ont pu, 11 fois sur 17, mettre en évidence cette substance toxique. Adoptant une méthode analogue, nous avons recherché si par une injection intra-dermique à un sujet réceptif (Dick +) du sérum de ces sujets, on pouvait provoquer une réaction cutanée spécifique, c'est-à-dire neutralisée par l'antitoxine correspondante, en somme, réaliser un véritable phénomène de Dick. Une seule fois sur 6 nous avons obtenu un résultat positif.

NOM DU MALADE	Jour de la maladie	Caractère de la scarlatine	RÉACTIONS OBTENUES		
			Sujet A	Sujet B	Sujet C
D	2	Assez bénigne	—	—	—
Lec	3	»	—	—	—
Mor	3	»	—	—	—
Lest	4	»	—	—	—
Pr	3	»	+	+	+
Led	2	»	—	—	—

(1) J.-D. TRASK et F.-G. BLAKE. — *Observations on the presence of a toxic substance in the blood and urine of patients with Scarlet fever.* The Journal of Exp. Medicine, n° 3, 1924.

Ces résultats sont très différents de ceux rapportés par J. D. Trask et F. G. Blake. Il est juste de reconnaître que dans la plupart des cas ils se sont adressés à des scarlatines sévères alors que les nôtres étaient bénignes.

La présence dans les urines de cette substance toxique a été également recherchée par nous. Nous avons dû rapidement y renoncer étant donnée la fréquence des réactions non spécifiques.

En conclusion, la substance « érythrogène » ne peut être qu'exceptionnellement décelée dans le sang des malades. Il est vraisemblable qu'elle existe mais en quantité trop faible pour être facilement mise en évidence par les moyens relativement grossiers dont nous disposons.

En tout cas, cette recherche n'apporte aucune aide sérieuse au diagnostic.

CHAPITRE VI

Influence de divers facteurs non spécifiques sur la réaction de Dick

Une épreuve destinée à déceler la susceptibilité individuelle vis-à-vis d'une maladie déterminée doit de toute évidence, pour avoir une valeur, rester absolument fixe chez un individu donné, ne pas présenter de variations appréciables sous les influences les plus diverses.

Nous avons cherché s'il en était bien ainsi pour l'épreuve des Dick et étudié les modifications possibles de la réaction sous l'influence de divers facteurs non spécifiques.

Réaction de Dick et injections sériques

Nous avons souvent constaté que l'injection de sérum de cheval (anti-diphthérique, anti-tétanique, etc...) n'amenait aucune modification de la réaction.

Il en va tout différemment après une injection de sérum humain :

Nous avons observé, à plusieurs reprises, le phénomène suivant. Chez des enfants présentant une réaction de Dick positive, nous avons vu, sous l'influence d'une injection de quelques centimètres cubes de sérum de convalescent de rougeole ou de sérum d'adulte, la réaction cutanée devenir négative.

Ce phénomène s'explique de la façon la plus simple. Le sérum injecté à ces enfants constitue, en réalité, un mélange de sérums prélevés sur des individus différents.

De toute évidence, un certain nombre d'entre ces sujets sont immunisés vis-à-vis de la scarlatine, leur sérum contient une certaine quantité d'anti-toxine et une sorte d'immunité passive a été ainsi conférée au sujet injecté, l'immunisation s'étant traduite par la négativation de la réaction. Cette négativation est temporaire et ne dure pas plus de trois semaines.

Il ne s'agit là, en réalité, que d'un exemple d'immunisation passive vis-à-vis de la scarlatine, question que nous traitons plus en détail dans un chapitre spécial.

Réaction de Dick et états cachectiques

Nous avons été frappés de constater chez la presque unanimité des sujets cachectiques une réaction négative. Etudiant alors les propriétés de leur sé-

rum, nous n'avons pu y déceler, dans un certain nombre de cas, la moindre trace d'anti-toxine. Beaucoup de ces sujets présentent une réaction négative non parce qu'ils sont immunisés mais parce que leur tégument est incapable de réagir vis-à-vis de la toxine : il s'agit de véritables états d' « anergie » cutanée.

Nous avons pu vérifier, d'ailleurs, que ces états anergiques ne présentaient aucun caractère de spécificité ; en particulier chez les mêmes malades, nous avons constaté une absence de réaction vis-à-vis de la tuberculine.

NOM DU MALADE	AGE	Nature de la maladie	Cuti-réact. à la tuber- culine	RÉACTION DE DICK	ANTITO- XINE SANGUINE
Kau.....	18	Cachexie tub.	—	—	0
P.....	22	»	—	—	0
Rei.....	28	»	—	—	0
Lag.....	19	»	—	—	0
Fug.....	2	Cachexie (Tub. ??)	—	—	+
Ma.....	1 1/2	Cachexie tub.	—	—	0

Influence d'une hospitalisation prolongée

Chez un certain nombre de sujets séjournant pendant des mois, voire des années, dans une salle d'hôpital, on peut voir virer la réaction sans que l'on puisse incriminer ni une attaque de scarlatine mêm-

me fruste, ni une injection de sérum, ni une intervention thérapeutique quelconque.

Nous pensons qu'il s'agit là de cas d'immunisation spontanée occulte, le sujet, à la suite de contacts discrets mais répétés avec le germe, finissant par acquérir vis-à-vis de lui et de sa toxine une immunité solide. Ces faits, extrêmement intéressants tant au point de vue de la pathologie générale que de la pratique courante, ont déjà été étudiés dans un chapitre précédent. Ils sont tout à fait superposables à ceux qui ont été signalés à propos de l'immunité anti-diphtérique d'abord en Amérique, puis en Angleterre et en France.

Réaction de Dick et maladies infectieuses

Après avoir pratiqué de nombreuses épreuves chez des malades atteints des infections les plus diverses, nous pouvons avancer que, sauf exceptions très rares, une maladie infectieuse ne modifie pas la réaction.

D'après notre expérience, ni la pneumonie, ni la fièvre typhoïde, ni la tuberculose (sauf quand il s'agit de phtisiques cachectiques), ni les infections à streptocoques pyogènes ne font « virer » la réaction.

Réaction de Dick et rougeole

La seule maladie infectieuse pendant l'évolution de laquelle nous avons observé ce « virage » est la rougeole (1).

(1) Pour M. J. Paraf, la rougeole non compliquée ne modifie pas la réaction. Il n'a observé de négativation qu'après les complications streptococciques de la rougeole. Nous sommes, avec Robert Debré et Henri Bonnet, arrivés à des conclusions assez différentes.

Les quatre observations ci-dessous rendent compte, en détail, de quelques-uns de ces faits.

OBSERVATION I

Sén... Marcelle, âgée de 2 ans, présente une réaction de Dick extrêmement forte.

Le 14, elle a de la fièvre, du catarrhe ; on constate ce jour-là le signe de Koplik et, le lendemain, une éruption de rougeole typique. Le 22, on pratique une nouvelle réaction de Dick qui est complètement négative.

Le 11 octobre 1926, la réaction est encore négative. Nous faisons un prélèvement de sang ce jour-là. L'examen permet de constater qu'il n'existe dans le sérum sanguin aucune antitoxine décelable. Il s'agit par conséquent d'une négativation de la réaction par « anergie » cutanée et non par acquisition d'une immunité anti-toxique.

OBSERVATION II

Comp... Pierre, 4 ans, le 17 septembre 1926, présente une réaction de Dick positive, d'intensité moyenne. Trois jours après, le 20 septembre, il est admis au pavillon de la rougeole où l'on constate un catarrhe des muqueuses, de la fièvre et le signe de Koplik.

Le 22, on pratique une nouvelle réaction de Dick qui est lue le 23, au bout de 24 heures, au moment où l'éruption commence à apparaître. La réaction de Dick est négative.

Une nouvelle épreuve pratiquée 3 jours après donne également un résultat négatif. Même en utilisant de fortes doses de toxine (cinq « doses Dick »), le tégument ne réagit pas. On n'obtient une réaction cutanée qu'avec une dose très forte : 10 et 20 doses Dick.

OBSERVATION III

Can... Roger, 4 ans, présentait le 17 septembre 1926, une réaction de Dick fortement positive.

Le 23 apparaît une éruption de rougeole typique.

Le 24, on pratique une nouvelle réaction de Dick et on n'obtient aucune réponse. La réaction est négative avec 1, 2 et 5 doses Dick. On n'a un résultat positif qu'à partir de 10 doses.

Examen de sang : Pas d'anti-toxine décelable.

OBSERVATION IV

Haus... Christiane, 2 ans et demi, le 16 août 1926 présente une réaction de Dick positive, d'intensité moyenne ; 15 jours plus tard, elle est atteinte d'une rougeole.

3 jours après l'apparition de l'éruption, on constate que la réaction de Dick est négative.

Le 16 octobre 1926 on pratique l'épreuve de Dick qui est à nouveau positive.

Par ailleurs, chez la plupart des enfants atteints de rougeole, nous avons trouvé une réaction de Dick négative. Fait tout à fait frappant, la proportion des sujets qui ne réagissent pas à la toxine est, en tout cas, nettement plus élevée dans les pavillons de rougeoleux que dans les collectivités d'enfants de même âge, bien portants ou hospitalisés pour des affections diverses.

Là encore, nous sommes en présence d'un état anergique. Deux enfants (obs. I et III) qui avant leur rougeole présentaient une réaction positive ont eu après l'éruption une réaction négative mais n'ont

pas acquis d'anti-toxine : il ne s'agissait donc pas là d'immunité mais seulement d'anergie.

Cet état d'anergie cutanée ne semble aucunement limité à la toxine streptococcique ; à plusieurs reprises nous avons pu constater en même temps que la négativation de la réaction de Dick, la disparition d'une cuti-réaction positive à la tuberculine.

Il semble résulter de notre expérience que la durée de cet état anergique n'est pas très longue et que, au bout de deux mois, la réaction soit à nouveau positive, au moins dans la plupart des cas.

La disparition temporaire d'une réaction de Dick positive sous l'influence d'une rougeole ne présente aucun caractère de spécificité. Nous croyons que si un sujet qui, auparavant, réagissait positivement donne une réaction négative, ce n'est pas parce qu'il est atteint de rougeole, mais parce que les téguments viennent d'être le siège d'une éruption. Après celle-ci, les possibilités de réaction de la peau sont souvent diminuées ou abolies.

Nous avons déjà expliqué de la même façon la négativation rapide de la réaction de Dick au début d'une scarlatine. En voici d'autres exemples.

Négativisation de la réaction de Dick sous l'influence de diverses éruptions cutanées

La négativation de la réaction de Dick peut se produire à la suite d'érythèmes de causes variables, par exemple à la suite d'un érythème scarlatiniforme

provoqué par l'ingestion ou l'injection de produits toxiques, ou à la suite d'un exanthème causé par des agents physiques. Nous avons observé une négativation temporaire de la réaction de Dick après un érythème scarlatiniforme provoqué par les rayons ultra-violet : Voici cette observation :

Ler... Jacqueline, âgée de 2 ans, est hospitalisée aux Enfants-Malades, salle Blache, pour rachitisme. Le 6 décembre 1926, nous pratiquons chez elle l'épreuve de Dick. Celle-ci, lue au bout de 24 heures, donne les résultats suivants :

$$++ \left\{ \begin{array}{l} \text{dimensions : 16 mm. } \times \text{ 15 mm.} \\ \text{teinte : rougeur modérée} \\ \text{gonflement : léger} \end{array} \right.$$

Entre le 6 et le 17 décembre, l'enfant est soumise aux irradiations de la lampe de quartz. Le 18, elle présente un érythème scarlatiniforme généralisé, sauf en certains points de la face protégés par des lunettes : racine du nez et pourtour des orbites. Il n'existe pas d'angine, l'aspect de la langue est normal, la température est à 37°, l'enfant n'a pas vomi.

L'épreuve de Schultz et Charlton donne un résultat négatif. L'ensemencement de la gorge ne permet pas de déceler la présence de streptocoques hémolytiques.

Le 18 décembre 1926, on pratique une réaction de Dick : celle-ci donne un résultat complètement négatif. L'éruption scarlatiniforme disparaît complètement en 48 heures et n'est pas suivie de desquamation.

Le 4 janvier 1927, on pratique une nouvelle épreuve de Dick, dont voici le résultat :

$$+ \left\{ \begin{array}{l} \text{dimensions : 15 mm. } \times \text{ 10 mm.} \\ \text{rougeur : modérée.} \\ \text{gonflement : très léger.} \end{array} \right.$$

Deux examens de sang pratiqués le 18 décembre 1926 et le 5 janvier 1927 ont démontré l'absence complète de toute antitoxine.

Il s'agit, par conséquent, d'une négativation temporaire (3 semaines) de la réaction de Dick, sans apparition concomitante d'antitoxine sérique, sous l'influence d'un érythème actinique généralisé.

Nous pensons que des négativations temporaires analogues peuvent s'observer après n'importe quelle éruption cutanée, quelle que soit sa cause, puisque, à notre avis, ce phénomène n'est aucunement spécifique.

Suivant les cas et peut-être suivant l'intensité de l'éruption, la négativation peut être totale ou seulement partielle. Dans un certain nombre de cas, cette négativation partielle se traduit par une disparition plus rapide la réaction qui, positive quelques heures après l'infection, est négative au bout de 24 heures. Nous avons étudié ce point en détails à propos de la négativation de la réaction de Dick au début de la scarlatine.

Nous avons plusieurs fois pratiqué artificiellement, par vésication, des érythèmes localisés. Nous avons pu constater que la réaction de Dick pratiquée dans une zone qui venait d'être le siège d'un érythème était généralement plus faible que celle qui avait été relevée dans la même zone avant l'éruption.

C'est peut-être de la même façon que s'expliquent certains états réfractaire locaux constatés après une ou plusieurs épreuves de Dick réalisées au même point.

Réapparition d'une ancienne réaction de Dick à l'occasion d'un exanthème

Plusieurs fois nous avons vu, sous l'influence d'une éruption de scarlatine, reparaitre une réaction de Dick. Celle-ci avait été pratiquée tantôt plusieurs semaines, tantôt quelques jours seulement avant le début de la maladie. Après avoir été plus ou moins fortement positive, elle avait complètement disparu dans les délais habituels, c'est-à-dire en deux ou trois jours.

Au moment de l'apparition de l'exanthème scarlatineux, ou plus exactement quelques heures avant son apparition, la réaction a reparu, il s'est produit une sorte de reviviscence du phénomène qui a persisté pendant toute la durée de l'exanthème scarlatineux et a disparu en même temps que lui.

Il nous est très difficile de dire avec quelle fréquence se produit le phénomène. Il nous a semblé très fréquent, sinon constant quand l'injection intra-dermique de toxine a été faite peu de temps, quelques jours ou quelques semaines, avant que n'éclate la scarlatine. Il est vraisemblablement plus rarement constaté quand la réaction de Dick a été pratiquée longtemps auparavant.

Le phénomène, là encore, ne présente aucun caractère de spécificité. Nous avons fait des constatations analogues à l'occasion de l'éclosion d'une épidémie de rougeole.

A trois reprises nous avons pu constater qu'une

réaction de Dick pratiquée au début de la période d'incubation de la rougeole et qui, après avoir donné un résultat positif, avait complètement disparu dans les délais normaux (2 ou 3 jours) avait présenté une sorte de reviviscence au moment de l'apparition de l'exanthème morbillieux ou plus précisément quelques heures avant cette apparition (1).

Voici ces trois observations :

OBSERVATION I

L'enfant Sén... Marcelle, âgée de 2 ans, reçoit le 7 septembre 1926, 3 injections intra-dermiques de toxine à doses variables (une, deux et trois doses cutanées). On obtient trois réactions fortement positives.

Le 9, ces réactions ont disparu. Le 14, l'enfant présente un catarrhe oculo-nasal, touse, a de la fièvre.

Le 16, on constate l'existence du signe de Koplik. En même temps on remarque qu'aux points où les injections de toxine ont été pratiquées neuf jours auparavant il existe des zones érythémateuses à vrai dire non homogènes, constituées par des éléments maculeux laissant entre eux de petits intervalles de peau saine. Le 17, l'éruption morbillieuse est apparue et commence à se généraliser à tout le corps ; aux points où les anciennes réactions de Dick ont été pratiquées il existe des zones érythémateuses homogènes. La nouvelle réaction est extrêmement forte, plus marquée que la première. Le 18, l'enfant est en pleine éruption de rougeole. Les réactions de Dick sont extrêmement marquées. Le 20, l'éruption de rougeole a presque complètement disparu, les réactions cutanées sont très pâles et en voie de disparition.

(1) Des faits analogues ont été observés en Amérique. Le phénomène semble avoir été constaté pour la première fois par N. S. Ferry de Detroit (J. A. M. A., 24 Juillet 1926).

OBSERVATION II

Comp... Pierre, 4 ans, le 17 septembre 1926, reçoit cinq injections de toxine de Dick à doses variées : de 1 à 20 doses cutanées. Le lendemain on a obtenu 5 réactions fortement positives.

Le 20, dans la matinée, l'enfant est admis au pavillon de la rougeole, présentant de la fièvre, un catarrhe oculo-nasal et laryngé. On constate le signe de Koplik.

Le 21, le malade présente tous les symptômes d'une rougeole en période d'invasion. L'éruption n'a pas encore apparu. Le 22, on constate que les anciennes réactions de Dick qui avaient complètement disparu au bout de 3 jours commencent à apparaître à nouveau ; leur couleur est pâle et leurs dimensions sont modérées ; peu à peu elles s'étendent et deviennent plus rouges ; l'éruption n'a pas encore apparu. Le 23, on constate une éruption généralisée de rougeole, d'ailleurs discrète. Les réactions de Dick s'étendent de plus en plus et leur coloration augmente. Le 24, jour où l'enfant est en pleine éruption de rougeole, on constate que ces réactions sont extrêmement fortes. Il en est de même le lendemain 25, quand le malade présente des signes de broncho-pneumonie. Le 26, la réaction cutanée des avant-bras commence à disparaître. L'éruption de rougeole a également disparu. Le 28, le malade a succombé aux progrès de sa broncho-pneumonie.

OBSERVATION III

Can... Roger, 4 ans, le 1^{er} septembre 1926 reçoit, au niveau des avant-bras, 5 injections de toxine à doses variables (une à 20 doses cutanées). Les réactions qu'on lit le lendemain sont fortement positives, elles disparaissent complètement en 2 ou 3 jours.

Le 22, le malade présente tous les signes d'une rougeole à

la période d'invasion : fièvre, catarrhe, Koplik sans éruption ; les anciennes réactions de Dick commencent à reparaître.

Le 23, début d'éruption généralisée de rougeole. Les réactions cutanées sont plus fortes, leur teinte est plus vive.

Le 24, l'éruption de rougeole est généralisée ; les réactions cutanées sont très fortes. Le 25, l'éruption de rougeole est en voie de disparition. Les réactions de Dick deviennent plus faibles. Eruption et réactions de Dick ont complètement disparu le 28.

Il nous faut noter que la réapparition du phénomène de Dick a existé seulement chez des sujets qui avaient présenté, les jours précédents, une réaction de Dick positive. Chez deux sujets chez qui nous avons pratiqué cette épreuve au début de la période d'incubation de la rougeole et qui avaient réagi négativement, nous n'avons pas constaté l'apparition d'une réaction positive au moment de l'éruption.

Comment interpréter la réapparition, à l'occasion d'une scarlatine ou d'une rougeole, d'une réaction de Dick positive dans les jours précédents ?

Deux explications, à notre avis, peuvent être données de ces faits ; ou bien il s'agit d'une réaction de Dick légitime, ou bien il s'agit d'une localisation élective de l'exanthème scarlatineux ou morbilleux qui apparaît à ce niveau d'une façon plus précoce, qui présente en ce point une intensité plus grande et qui évolue là de façon plus prolongée.

Nous avons tout d'abord admis la première hypothèse et considéré que nous étions en présence d'une

réapparition de la réaction sous l'influence des modifications humorales provoquées par la maladie.

Nous pensions qu'il avait pu rester au niveau du tégument une faible quantité de toxine non éliminée et que l'organisme ayant perdu toutes ses possibilités neutralisantes, une quantité minime de toxine avait suffi à donner à nouveau une forte réaction.

A la réflexion, nous avons repoussé cette interprétation. En effet, si cette hypothèse était exacte, selon toute vraisemblance la réapparition du phénomène aurait eu lieu de façon plus précoce, en pleine période d'invasion et non pas seulement dans les quelques heures qui ont précédé l'éruption. Mais surtout, fait extrêmement important, à deux reprises différentes, nous avons constaté que des sujets placés dans les mêmes conditions que ceux dont nous venons de rapporter l'observation, mais dont la réaction de Dick faite quelques jours auparavant avait donné un résultat négatif, n'avaient pas au moment de l'éruption rougeoleuse présenté un Dick positif.

Or, si notre première hypothèse est exacte, ces enfants auraient dû, comme les autres, avoir à ce moment une réaction positive. Il n'en était rien.

La 2^e hypothèse à laquelle avec Robert Debré et Henri Bonnet, nous nous sommes ralliés est celle de la localisation du virus morbillieux ou de la toxine scarlatineuse, en un point de la peau ayant précédemment présenté l'érythème caractéristique d'une

réaction de Dick positive. Il s'agit, en réalité, non d'une reviviscence du phénomène de Dick, mais d'une éruption de scarlatine ou de rougeole apparaissant plus précocement, ayant des caractères plus marqués et une évolution plus prolongée en un point précédemment irrité.

Plusieurs arguments militent en faveur de cette manière de voir. Tout d'abord ce fait que des sujets n'ayant pas réagi à la toxine de Dick n'ont pas présenté ce phénomène. En second lieu l'aspect de la nouvelle réaction qui, au moins chez l'un des rougeoleux, revêtait au début davantage l'aspect d'un exanthème morbillieux que celui d'une réaction de Dick banale. Enfin on peut, avec raison nous semble-t-il, rapprocher ces constatations de certaines autres faites précédemment, en particulier du fait qu'une éruption de scarlatine ou de rougeole (1), très fréquemment, apparaît plus précocement en un point du tégument qui les jours précédents a présenté un exanthème.

Woringer et Tassovatz ont de leur côté (2) signalé que l'exanthème de la rougeole débutait fréquemment en un point du tégument précédemment soumis à un traitement héliothérapique et ayant été le siège d'un érythème actinique.

(1) PIRQUET : Das Bild der Hasern auf der äusseren Haut : Zeitschrift f. Kinderheilkunde, t. VI., 1913, p. 1-126.

(2) P. WORINGER et TASSOVATZ. — L'influence du soleil sur l'apparition et l'évolution de l'éruption rougeoleuse. — *Revue Française de Pédiatrie*, Tome III, n° 1, Janvier 1927.

Valeur de la réaction de Dick pour le diagnostic de la scarlatine

Certains auteurs ont pensé que l'épreuve des Dick pouvait apporter une aide au diagnostic souvent si difficile de la scarlatine et des érythèmes scarlatiniformes.

Ils avaient avancé, nous l'avons vu, que la réaction toujours positive au début de la maladie allait en se négativant progressivement.

Ils concluaient que l'existence d'une réaction négative au début de la maladie permettait d'éliminer la scarlatine.

Nous avons vu qu'il n'en est rien puisqu'il se produit très précocement, dans la majorité des cas, une négativation de la réaction.

D'autre part, une négativation aussi précocée — temporaire, il est vrai — se produit sous l'influence d'exanthèmes extrêmement différents et d'étiologie très diverse : érythèmes actiniques, éruptions de rougeole, etc.

Pour toutes ces raisons, l'épreuve des Dick ne peut apporter aucune aide valable au diagnostic.

Il n'est pas excessif d'affirmer qu'à cet égard, sa valeur est pratiquement nulle.

CHAPITRE VII

La transmission héréditaire de l'immunité

Dès nos premières recherches nous avons été frappés de constater un nombre relativement restreint de réactions positives dans les crèches. La proportion des sujets donnant une réaction négative était particulièrement élevée quand nous nous adressions à des enfants jeunes. Cette constatation pouvait, à première vue, paraître paradoxale puisque ces enfants n'avaient eu aucune occasion de s'immuniser. Deux explications seulement pouvaient être données de ces faits, entre lesquelles il nous fallait choisir. Ou bien le grand nombre de réactions négatives s'expliquait par ce fait que les léguments du nourrisson dans les premiers mois de la vie, ne réagissent pas à la toxine, ou bien il était dû à une transmission héréditaire de l'anti-toxine maternelle.

Afin de vérifier laquelle de ces deux hypothèses était la vraie, nous avons pratiqué la recherche de l'anti-toxine dans le sang de ces enfants. Dans le premier cas, nous aurions dû constater une dissociation entre l'immunité cutanée et l'immunité humorale, dans le second cas un parallélisme. Or, après avoir examiné le sérum de ces nourrissons, nous avons pu observer que, chez les enfants normaux, à l'immunité cutanée que traduisait une réaction de Dick négative, correspondait une immunité humorale ; en d'autres termes, chez tous les nourrissons présentant une réaction de Dick négative, nous avons constaté la présence de l'anti-toxine dans le sérum sanguin.

On peut, de temps à autre, observer une exception à cette règle, mais il s'agit toujours d'enfants athrepsiques, cachectiques, en état d'« anergie » comme la plupart des cachectiques adultes. Là encore, il ne s'agit, en aucune façon, d'un phénomène particulier à la réaction de Dick. Chez plusieurs des enfants, chez lesquels la cachexie était liée à une évolution tuberculeuse, la cuti-réaction à la tuberculine était négative.

La durée de cette immunité ainsi héréditairement transmise peut être appréciée de deux façons : d'une part, en comparant le pourcentage des réactions positives chez des nourrissons d'âge différent, de l'autre, en pratiquant tous les mois chez le même enfant des injections intra-dermiques de toxine et des dosages d'anti-toxine. En utilisant le premier

procédé, nous avons pu constater que la proportion des réactions positives s'élevait nettement après le 6^e mois.

Voici les résultats obtenus chez deux enfants, en appliquant la deuxième méthode.

ENFANTS	A 3 mois		A 6 mois		A 9 mois	
	Dick	Antitoxine	Dick	Antitoxine	Dick	Antitoxine
Louay.....	—	+	+	+	+	—
Nic.....	—	+	+	+	+	—

Il semble que chez la plupart des nourrissons l'immunité disparaît entre le 3^e et le 6^e mois de la vie.

Nous avons recherché s'il existait un parallélisme entre l'immunité observée chez le nourrisson et celle que l'on pouvait mettre en évidence chez la mère. Dans la plupart des cas, nous avons pu constater que la réaction de Dick était négative à la fois chez la mère et chez l'enfant et que dans chacun des deux sérums l'on pouvait mettre en évidence l'anti-toxine.

Ces faits sont loin d'être particuliers à la scarlatine : la possibilité du passage transplacentaire des anticorps est un fait de biologie générale bien établi depuis les travaux de C.C. Reymann, de Howell et Eby, de Wegelius, de Kreidl et Mandel.

En 1897 M. Achard a montré que les agglutinines vis-à-vis du bacille d'Eberth pouvaient passer de la

mère au nouveau-né. Chambrelant et Buard, Shevek, E. Rosenkrantz, Ribadeau-Dumas, Cassoute, Crisk, Robert Debré et Marcel Lelong ont démontré le passage des anti-corps tuberculeux à travers le placenta.

Des constatations analogues aux nôtres ont été faites à propos de l'immunité anti-diphtérique. On sait que le pourcentage des nourrissons à Schick positif s'élève rapidement au cours des premiers mois de l'existence ; Marx a pu, par le dosage de l'anti-toxine dans le sang, mettre en évidence ce passage de la mère à l'enfant par voie funiculaire. Cet état réfractaire transitoire s'observe également vis-à-vis de la rougeole : Béclère, dès 1882, l'avait signalé ; Robert Debré et P. Joannon ont récemment insisté sur ce phénomène et en ont précisé les conditions et la durée.

Le plus souvent, l'immunité de la mère est plus forte que celle du nourrisson. Il faut une plus forte dose de toxine pour obtenir chez elle une réaction cutanée positive et la quantité d'anti-toxine contenue dans son sang est plus considérable. Dans un certain nombre d'autres cas, mère et enfant semblent posséder sensiblement le même degré d'immunité. Enfin, d'une façon il est vrai exceptionnelle, nous avons observé des nourrissons dont la réaction cutanée était négative et qui possédaient un degré certain d'immunité humorale alors que chez leur mère, la réaction de Dick était positive et qu'elle ne possédait pas d'anti-toxine en quantité appréciable.

Dans d'autres cas, en dosant, suivant la technique exposée plus loin, l'immunité de la mère et de l'enfant, nous avons pu constater que celle de ce dernier était plus forte.

Si cependant l'on serre la question de plus près, on s'aperçoit que ce fait n'est paradoxal qu'en apparence. Il n'est d'ailleurs, en aucune façon, particulier à l'immunité vis-à-vis de la scarlatine et des constatations analogues ont été faites à propos de l'immunité vis-à-vis de la diphtérie et vis-à-vis de la tuberculose. En particulier, Robert Debré et Marcel Lelong (1) ont montré que l'on trouvait quelquefois des anticorps tuberculeux en plus grande quantité dans le sang du nourrisson que dans celui de sa mère. Il semble que le placenta ne joue pas le rôle d'un simple filtre, mais qu'il faille le considérer comme une véritable glande capable de concentrer les anticorps.

La constatation de ces phénomènes permet d'expliquer un certain nombre de faits et de tirer quelques conclusions.

L'existence très fréquente d'un état d'immunité chez le nourrisson explique l'extrême rareté de la scarlatine chez lui. On sait que dans les crèches l'éclosion d'une épidémie de scarlatine ou même l'apparition d'un cas isolé est extrêmement rare. Par ailleurs, un enseignement peut être tiré de cette étude. Tout d'abord il est inutile de pratiquer chez

(1) Robert DEBRÉ et Marcel LELONG. — *Annales de Médecine*, tome XVII, 446, juin 1925.

des enfants de moins de 6 mois l'épreuve de Dick, afin de déterminer leur réceptivité vis-à-vis de la scarlatine, puisque l'immunité que l'on peut ainsi déceler est une immunité temporaire dont la constatation ne présente aucun intérêt particulier.

Il en est de même en ce qui concerne l'immunisation active contre la scarlatine. Epreuve de Dick et immunisation active éventuelle contre la maladie chez les sujets réceptifs doivent être différés et pratiqués seulement chez des enfants plus âgés.

CHAPITRE VIII

Le dosage de l'immunité

Nous avons pensé qu'il était extrêmement intéressant d'avoir, sur le degré d'immunité d'un sujet déterminé, des renseignements plus précis que ceux donnés par l'épreuve de Dick. Nous avons tenté, en injectant des quantités croissantes, mais toujours exactement dosées de toxine, de voir à partir de quelle dose nos sujets commençaient à réagir, quel était le « seuil » de la réaction.

Dès le début, nous nous sommes heurtés à une grosse difficulté : la fréquence des réactions non spécifiques.

Pour la pratique courante de la réaction de Dick, il est aisé d'éviter, nous l'avons vu, les fausses réactions à condition d'observer quelques précautions élémentaires : utilisation d'un milieu de culture à base non de macération de viande, mais d'extrait Liébig ; vieillissement de la toxine pendant plusieurs semaines à la température du laboratoire.

Quand on essaie, au contraire, de doser l'immunité des sujets en pratiquant des injections intra-dermiques de toxine à doses progressivement croissantes, on est assez rapidement arrêté. En effet, on arrive à injecter sous un petit volume des quantités relativement considérables de toxine. La proportion des pseudo-réactions devient alors tellement forte que la méthode perd toute valeur : étant donné que l'on obtient les mêmes réactions cutanées avec la toxine active et avec la toxine inactivée par le chauffage, il est impossible de tirer de ces épreuves la moindre conclusion utile. Dans la pratique, nous avons pu constater, à maintes reprises, qu'avec des dilutions de toxine à 1/60, contenant 20 doses cutanées par 1/10^e de cm³, le nombre des fausses réactions devenait déjà considérable. A partir de 50 (dilution à 1/25) et surtout de 100 doses (dilution à 1/12) par dixième de cm³ les fausses réactions apparaissent chez presque tous les sujets.

C'est alors que nous avons essayé différents procédés pour éliminer ces réactions protéiniques.

Certains artifices qui ont été recommandés, telle la précipitation par l'acide acétique, ne nous ont pas fourni de résultats intéressants. Nous orientant dans un autre sens, nous avons alors cherché à tourner la difficulté en préparant des milieux d'origine humaine, pratiquement en utilisant une macération de placenta (1).

(1) Maurice LAMY : *Société de Biologie*, 10 juillet 1926.

Au cours de nos premiers essais nous nous sommes rendu compte que pour obtenir un milieu favorable à la pousse des streptocoques et à la production de la toxine, il était indispensable d'ajouter à cette macération une certaine quantité de peptone (1 % au minimum).

Dans ces conditions, les fausses réactions quoique moins fréquentes, apparaissaient encore dans un nombre de cas relativement important. Nous avons alors cherché à éviter la nécessité de l'adjonction du peptone d'origine animale en faisant une digestion artificielle du placenta. Pour cela nous avons utilisé l'action de la trypsine en milieu alcalin.

Nous avons pu constater que ce milieu était extrêmement favorable à la pousse des streptocoques et à la production de la toxine et que les fausses réactions, sans être éliminées d'une façon absolument complète, étaient singulièrement moins nombreuses.

A l'aide de cette technique, nous avons pu étudier quelle était la dose-limite à partir de laquelle se produit une réaction chez les différents sujets. Nous avons pu constater que cette dose-limite est extrêmement variable suivant les individus : alors que certains donnent une réaction positive avec une dose culanée et même une fraction de cette dose, d'autres au contraire, ne réagissent qu'avec des doses extrêmement élevées (20, 50, 100 et même quelquefois 200 doses).

Il nous a semblé qu'il était extrêmement intéressant de voir qu'elle était la signification du phéno-

mène, de vérifier s'il existait un parallélisme réel entre l'immunité cutanée et l'immunité humorale. En d'autres termes, peut-on, à l'aide d'injections intra-dermiques de toxine, doser approximativement, quoique indirectement, l'anti-toxine contenue dans le sérum ?

Afin de résoudre ce problème, nous avons opéré de la façon suivante. Nous avons choisi un certain nombre de sujets dont le seuil de la réaction cutanée était variable : certains commençaient à réagir à partir de quatre doses cutanées ; d'autres, à partir de 10 doses, certains à partir de 20, quelques-uns à partir de 150 ou de 200 doses seulement.

Chez tous, nous avons prélevé des échantillons de sérum que nous avons dilué dans des proportions croissantes. Mélangeant alors « in vitro » ces dilutions de sérum avec des dilutions de toxine, nous avons pu, en injectant ce mélange à des sujets susceptibles, étudier combien de doses neutralisantes contenait par cm^3 le sérum d'un sujet déterminé.

Nous appelons dose neutralisante ou unité anti-toxique la quantité d'antitoxine suffisante pour, chez un sujet susceptible, neutraliser une « dose Dick » de toxine. Par exemple, un sujet dont le sérum non dilué neutralise par dixième de cm^3 une « dose Dick » contient 10 unités neutralisantes par cm^3 . Si le même résultat est obtenu en diluant ce sérum au dixième, il contient 100 doses neutralisantes par cc.

En utilisant cette technique nous avons pu vérifier qu'il existe un parallélisme entre les réactions

cutanées et les propriétés humorales chez un même individu. Par exemple, le sérum d'un sujet qui donne encore une réaction négative, après injection de 100 doses Dick, contient une proportion d'anti-toxine infiniment plus considérable que celui d'un sujet qui commence à réagir avec 4 doses.

On peut estimer que la résistance de la peau à une dose Dick correspond à la présence de 20 unités antitoxiques par cm^3 de sérum. Par exemple, un sujet qui présente une réaction négative avec 4 doses de toxine et qui commence à réagir positivement avec 5, possède environ 80 unités par cm^3 de sérum. Un individu dont la réaction cutanée ne commence à apparaître qu'avec 100 doses (ce qui est exceptionnel) possède environ 2.000 unités antitoxiques par cm^3 .

SUJET	PARTICULARITÉS	RÉACTION CUTANÉE	DOSAGE de l'antitoxine sanguine
Brun.....	0	+ avec 50 doses	1.000 doses neutralisantes environ par cc.
Brenel	0	+ avec 4 —	80 D. N. environ
Plong	0	+ avec 10 —	≥ 200 D. N.
Del.....	Conv. de Sc. (50 ^e jour)	+ avec 100 —	≥ 1500 ≤ 2000 D. N.
Loc.....	Conv. de Sc. (60 ^e jour)	+ avec 20 —	300 D. N.
Log.....	0	+ avec 2 —	40 D. N. environ
Len.....	0	+ avec 200 —	3000 unités envir.

Le parallélisme entre les réactions cutanées et humorales d'un sujet donné n'a rien qui doive surprendre. Mais jusqu'à présent il ne semble pas que l'on ait cherché à doser avec précision cette immunité. Ce dosage, cette appréciation quantitative du degré d'immunité que présentent les individus déterminés est cependant d'un certain intérêt théorique. Elle présente aussi une grande valeur pratique. En effet, il est extrêmement précieux de pouvoir indirectement, par simple injection de quantités croissantes de toxine, doser l'immunité humorale. On sait que l'injection de sang ou de sérum humain prélevé notamment chez les convalescents de scarlatine, a été préconisée dans un but prophylactique et thérapeutique. Or, si l'on utilise, au hasard, le sang ou le sérum d'un individu quelconque, on s'expose à de singuliers mécomptes. Un grand nombre de sujets, même convalescents d'une maladie immunisante, telle la scarlatine, la rougeole ou la diphtérie, ne possèdent, en réalité, qu'une quantité d'anti-corps extrêmement faible. De toute évidence, l'utilisation de leur sérum ne présente que peu d'intérêt. Peut-être peut-on ainsi expliquer certains échecs de la prophylaxie anti-morbilleuse par le sérum de convalescent. Au contraire, en appliquant notre procédé, on peut, à bon escient, choisir les « donneurs éminents » et obtenir ainsi d'intéressants résultats tant au point de vue prophylactique que thérapeutique.

Grâce à cette méthode d'ailleurs, on peut, avec

avantage, faire cette sélection parmi des sujets quelconques, c'est-à-dire ne présentant aucun antécédent de scarlatine, récente ou ancienne. Nous avons observé, bien souvent, que certains d'entre eux possèdent une immunité extrêmement forte et que leur sérum est doué de fortes propriétés anti-toxiques. Il s'avère plus actif que celui d'un grand nombre de convalescents de scarlatine.

Grâce à ce procédé, on peut également choisir, sans risque d'erreur, les sérums destinés à produire le phénomène de Schultz et Charlton. Ceux qui contiennent une forte quantité d'anti-toxine donnent de très belles extinctions ; en utilisant, au contraire, un sérum pauvre en anti-toxine on n'obtient que des résultats négatifs ou douteux, ce qui peut conduire à des erreurs de diagnostic.

**Réaction de Dick et propriétés extinctrices du sérum
(Schultz et Charlton).**

SUJETS	Particularités	Réaction cutanée à la toxine	Propriétés extinctrices du sérum
Dal.....	Conv. de Sc.	+ avec 50 doses	+ +
Dar.....	Conv. de Sc.	+ av. 100 doses	+ +
Leg.....	0	+ avec 50 doses	+ +
Pign	0	+ avec 2 doses	+ —
Men....	0	+ avec 4 doses	+

CHAPITRE IX

L'immunisation contre la scarlatine

I. IMMUNISATION ACTIVE

Dès la découverte par G. F. et G. H. Dick de la toxine du « streptococcus scarlatinæ », on pouvait espérer obtenir par l'administration de cette toxine l'immunisation artificielle de l'organisme.

G. F. et G. H. Dick, en fait, ont avancé qu'à la suite de l'injection sous-cutanée de cette toxine, à condition que l'administration en fût faite à doses convenables et progressivement croissantes, l'organisme acquerrait l'immunité. Cette immunisation pouvait être mise en évidence de deux façons : d'une part, on pouvait vérifier la négativation de la réaction cutanée ; d'autre part, les sujets ainsi artificiellement protégés, exposés à la contamination, restaient indemnes de toute scarlatine.

Ce sont ces assertions que nous nous sommes attachés à vérifier :

TECHNIQUE. — *Préparation de la toxine.*

La toxine que nous avons utilisée a été préparée par nous en collaboration avec Henri Bonnet :

Nous avons utilisé trois germes d'origine scarlatineuse dont les propriétés toxigènes, « érythrogènes » nous étaient connues.

Ces trois races de streptocoques sontensemencées sur un milieu essentiellement constitué par une macération de viande de veau additionnée de 1 % de peptone de Witte et de 0,5 % de NaCl.

La détermination du pH est faite commodément par la méthode colorimétrique. Par addition de solution normale de soude, on neutralise le milieu de façon à obtenir un pH final de 7,5. Avant l'ensemencement, on ajoute du sang humain défibriné, dans la proportion de 1 %.

Les ballons sont ensuite portés à l'étuve, à 37° centigrade pendant 5 à 6 jours. Au bout de ce temps, on vérifie que l'on a obtenu une culture pure de streptocoques. Les cultures sont à ce moment additionnées d'une faible quantité de phénol liquéfié (0,4 %) et filtrées sur bougie Chamberland L₂.

Après vérification de la stérilité, on s'assure que l'on a obtenu une toxine active, c'est-à-dire donnant des réactions cutanées légitimes à une très haute dilution. La toxine dont nous nous sommes servi donnait une réaction exactement superposable à celle provoquée par l'injection d'une « dose Dick » quand l'on injectait dans le derme 0,001 d'une dilution de 1 p. 3500. Elle contenait par conséquent 35.000 doses cutanées ou « doses Dick » par centimètre cube.

L'immunisation active contre la scarlatine n'est pas encore complètement sortie du domaine expérimental et les doses qui ont été proposées par les différents auteurs qui aux Etats-Unis se sont occupés de cette question varient dans de grandes proportions. G. F. et G. H. Dick (1), au début, avaient pensé que l'on pouvait se contenter de pratiquer trois injections :

1 ^{re} injection.....	250 doses cutanées
2 ^e injection.....	500 »
3 ^e injection.....	1.000 »

Total..... 1.750 doses cutanées

A. Zingher (2) avait préconisé des doses encore plus faibles :

1 ^{re} injection.....	100 doses cutanées
2 ^e injection.....	250 »
3 ^e injection.....	500 »

Total..... 850 »

A un certain nombre d'auteurs, ces doses paraissent nettement insuffisantes. Nous avons cherché à nous rendre compte si, à l'aide de doses relativement faibles, on pouvait obtenir une négativation de la réaction cutanée. Notre expérience nous a prouvé qu'il n'en était rien. Aussi avons-nous recouru à des doses plus fortes et à un nombre plus élevé d'injec-

(1) *Journ. Am. Méd. Ass.* 12 juillet 1924.

(2) A. ZINGHER : *American Journal of Public Health*, novembre 1924.

tions, pensant obtenir des résultats plus complets et peut-être plus durables.

Nous nous sommes adressés à trois groupes de sujets :

Le premier était constitué par 79 enfants ou adolescents de 8 à 18 ans, choisis dans une collectivité et qui tous présentaient une réaction de Dick positive. Cette réaction était faiblement positive chez les uns, modérée chez d'autres, très forte chez certains.

Dans ce premier groupe chaque sujet a reçu, à six jours d'intervalle, 1 cm³ de toxine diluée aux doses suivantes :

1 ^{re} injection.....	500 doses cutanées
2 ^e injection.....	1.500 »
3 ^e injection.....	5.000 »
4 ^e injection.....	15.000 »
5 ^e injection.....	30.000 »

Total..... 52.000 doses cutanées

Le second groupe était constitué pour 144 enfants et jeunes filles qui toutes présentaient également des réaction positives, d'intensité d'ailleurs variable.

Chacun des sujets de ce groupe a reçu cinq injections. Les doses ont été les mêmes, sauf la première qui fut de 300 unités intra-dermiques au lieu de 500.

Le troisième groupe était constitué de 52 enfants dont l'âge variait entre 18 mois et 7 ans. La grande majorité d'enire eux n'avait pas dépassé l'âge de

4 ans. Malgré cette particularité, nous avons injecté chez ces petits enfants des doses aussi fortes que celles que nous avons utilisées chez les enfants plus âgés. Nous savons, en effet, que d'une façon très générale, les sujets jeunes réagissent d'une façon beaucoup moins vive aux injections de toxine et de vaccin que des individus plus âgés et des adultes. Néanmoins, nous avons tâté la susceptibilité de ces enfants en injectant tout d'abord une dose très faible.

Les injections ont toutes été pratiquées sous la peau de la région deltoïdienne.

RÉACTIONS OBSERVÉES A LA SUITE DES INJECTIONS DE TOXINE

Réactions locales :

Les réactions locales produites par les injections sous-cutanée de toxine ont été extrêmement faibles. Un grand nombre de sujets ne se sont plaint ni de douleur ni même de gêne. La majorité d'entre eux ont signalé un engourdissement léger ou ont éprouvé une légère douleur passagère. Chez quelques enfants, surtout chez ceux qui présentaient, avant l'immunisation une réaction de Dick fortement positive, nous avons observé une certaine rougeur au point d'injection, surtout après l'administration de la dose initiale.

Réactions générales :

Chez tous les sujets appartenant aux deux premiers groupes, nous avons fait prendre la température rectale dans la soirée du jour où la toxine avait été injectée et deux fois dans la journée du lendemain, le matin et le soir.

Le plus grand nombre des enfants immunisés n'ont eu aucune fièvre ; certains ont présenté une élévation thermique qui n'a pas dépassé quelques dixièmes de degré. Chez quelques-uns, la température a atteint 38° le soir de l'injection, mais chez aucun elle n'a dépassé ce chiffre. Aucun des sujets appartenant à ces deux groupes n'a présenté de nausées ni de vomissements ni d'éruption cutanée, à l'exception d'un seul dont nous parlerons plus loin.

Les urines de tous les sujets soumis aux injections de toxine ont été examinées systématiquement, d'une part avant le début de l'immunisation, d'autre part après chacune des injections de toxine. Tous les sujets présentant dans les urines la moindre trace d'albumine ont été immédiatement éliminés et n'ont pas reçu d'injection.

Dans aucun cas une injection de toxine n'a été suivie d'albuminurie même transitoire.

L'un des enfants, ayant réussi à échapper à la première injection de toxine reçue, par erreur, comme dose initiale, 1.500 unités cutanées. Il présenta un état nauséux et nous pûmes observer l'apparition d'un léger rash scarlatiniforme. Le soir de l'inject-

tion, la température atteignit 38°5 et le lendemain matin 39. Tout rentra dans l'ordre au bout de 36 heures.

Chez les enfants appartenant au troisième groupe, par suite de circonstances indépendantes de notre volonté, des précautions aussi minutieuses n'ont pu être observées, et nous n'avons pu faire prendre systématiquement la température ni pratiquer régulièrement l'analyse des urines. Néanmoins, chaque fois qu'un enfant paraissait présenter une réaction notable, semblait fatigué, agité ou insomnique, nous avons recherché s'il existait de la fièvre. Jamais nous n'avons constaté d'élévation thermique au-dessus de 38°. Par contre, environ la moitié de ces petits enfants ont présenté des vomissements dans les heures qui ont suivi l'administration de la toxine. Quelques-uns n'ont vomi qu'une fois, d'autres deux ou trois fois, un seul a présenté un état nauséeux ou a vomi après chacune des injections. Il nous semble qu'il y a là une réaction spéciale liée au jeune âge de ces sujets. On sait, en effet, combien le vomissement est un symptôme banal au cours des affections pyrétiques ou non du nourrisson et du jeune enfant.

En résumé, les réactions locales et générales que nous avons observées ont toujours été bénignes. Nous pouvons conclure de nos recherches que l'administration de la toxine même sans l'adjonction d'anti-toxine est absolument inoffensive pourvu que l'on ne dépasse pas les doses que nous avons uti-

lisées. Par contre, il est nécessaire de savoir que l'on observe assez fréquemment des incidents et qu'en particulier les vomissements surviennent avec une relative fréquence quand on immunise de jeunes enfants.

Il résulte de notre expérience qu'il est absolument nécessaire de commencer par une dose faible. Des accidents peuvent survenir si l'on établit une dose initiale trop forte. Il est indispensable de graduer très progressivement les doses et de ne pas trop rapprocher les injections.

RÉSULTATS.

Pour apprécier la valeur de ces tentatives d'immunisation, nous avons pratiqué chez ces enfants de nouvelles réactions de Dick quinze jours après la dernière injection de toxine.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

1^{er} groupe (garçons) :

79 sujets soumis aux injections de toxine.

Réactions de Dick pratiquées après 5 injections de toxine (dose totale : 52.000 unités cutanées).

Négatives..... 65 = 82,3 %

Positives..... 14 = 17,7 %

2^e groupe (filles) :

144 sujets ayant reçu les injections.

Réactions de Dick après 5 injections (dose totale : 51.800 unités cutanées).

Négatives 114 = 79,2 %

Positives 30 = 20,8 %

3^e groupe (jeunes enfants) :

51 enfants soumis aux injections de toxine.

Réactions de Dick pratiquées après 5 injections de toxine (dose totale 52.000 unités cutanées).

Négatives 45 = 88,4 %

Positives 6 = 11,6 %

Au total : 274 sujets soumis aux injections.

Réactions de Dick pratiquées après 5 injections de toxine :

Négatives 224 = 81,7 %

Positives 50 = 18,3 %

	Nombre de sujets soumis aux injections de toxine	Nombre de réactions négatives après les 5 injections	Pourcentage des réactions négatives	Nombre de réactions positives après les 5 injections	Pourcentage des réactions positives
Garçons....	79	65	82,3	14	17,7
Filles	144	114	79,2	30	20,8
Jeunes en- fants	51	45	88,4	6	11,6
TOTAL....	274	224	81,7	50	18,3

En résumé, nous avons obtenu une négatation de la réaction de Dick dans 82 % des cas environ après 5 injections de toxine.

18 % environ des sujets soumis aux injections ont gardé une réaction positive. Mais, fait intéressant, chez aucune la réaction n'est demeurée exactement semblable à ce qu'elle était avant le début du traitement. Chez tous, elle a subi une modification ; par exemple, les sujets qui présentaient une réaction fortement positive n'avaient plus, après les injections de toxine, qu'une réaction modérée. Chez d'autres, qui avant ces injections avaient une réaction moyenne, celle-ci était devenue faible ou très faible.

Quant à la valeur de l'immunité obtenue, elle ne paraît pas douteuse étant donné celle, incontestable, qu'il faut attribuer à l'existence d'une réaction de Dick négative comme indicateur de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. Seul d'ailleurs l'avenir nous fixera d'une façon absolue sur ce point en nous permettant de constater que les sujets artificiellement immunisés ne contractent pas la scarlatine. De même, seul le recul du temps nous permettra de juger de la durée de cette immunité ainsi procurée artificiellement.

Nous avons également recherché à quel moment apparaissait l'immunité et, dans ce but, pratiqué chez certains enfants des réactions de Dick après chacune des injections de toxine. On voit que la réaction ne s'est négativée chez les sujets observés qu'après la 4^e ou la 5^e injection.

NOM DE L'ENFANT	DICK INITIAL	DICK après la 1 ^{re} injection (500 dos. cut.)	DICK après la 2 ^e injection (1500 dos. cut.)	DICK après la 3 ^e injection (5000 dos. cut.)	DICK après la 4 ^e injection (15000 dos. cut.)	DICK après la 5 ^e injection (30000 dos. cut.)
Th.... Suzanne ...	+	+	+	+	+	—
Mor... Antoinette..	++	++	++	+	+	—
Nev... Marthe,....	+	+	+	+	+	—

L'immunité n'apparaît donc pas d'une façon précoce, pratiquement pas avant la fin de la quatrième semaine.

Essais d'immunisation avec des toxines modifiées

Quelque intéressants que nous aient paru les résultats obtenus après les injections de toxine non modifiée, nous avons tenté d'améliorer ces résultats en utilisant des toxines modifiées. Nous espérons, en effet, pouvoir, en employant tel ou tel artifice de préparation, augmenter les doses sans provoquer de réactions, réduire le nombre des injections et par conséquent obtenir peut-être une immunisation plus rapide, enfin augmenter le pourcentage des négativations du Dick.

Nous avons d'abord utilisé une toxine rendue « atoxique » par adjonction de ricinoléate de soude. Cette modification proposée par W. P. Larson

et ses collaborateurs (1) permettrait, affirment les promoteurs de la méthode, d'obtenir, après administration de deux doses (3.000 doses cutanées injectées à 15 jours d'intervalle), une négativation de la réaction de Dick chez 97 % des sujets et cela au bout de trois semaines seulement.

Nous avons fait ces injections chez trois sujets à Dick positif et avons pratiqué à nouveau cette réaction 15 jours après la deuxième injection de toxine. Voici les résultats obtenus :

	DICK INITIAL	Dick pratiqué 15 jours après la 2 ^e injection de toxine
Agnès V.....	++	+++
Laure O.....	++	++
Emilienne M.....	++	++

On peut constater par un simple coup d'œil jeté sur ce tableau que les résultats obtenus par l'usage de cette méthode ont été absolument nuls chez nos trois sujets.

Nous avons alors pensé à modifier notre toxine streptococcique par la chaleur et l'addition de formaldéhyde, suivant la technique proposée par G. Ramon, en d'autres termes tenté d'obtenir une « anatoxine ».

(1) W.-P. LARSON, E.-J. HUENEKENS et W. COLBY. — *Journ. am. Méd. Association*, 3 avril 1926.

Sur les conseils de M. G. Ramon (1), nous avons additionné notre toxine de 2 % de formol commercial (aldéhyde formique) et avons porté le mélange à l'étude à 37°5 pendant 15 jours).

Nous avons alors cherché si, après ce traitement, la toxine avait ou non subi des modifications décelables, notamment en ce qui concernait ses propriétés érythrogènes. Nous avons constaté qu'il n'en n'était rien et que chez tous les sujets observés les réactions cutanées déterminées par la toxine pure et par celle que nous avons soumise à l'action de la chaleur et de formol étaient les mêmes :

NOM DE L'ENFANT	Réaction obtenue avec la toxine « Standard » (dimensions en m/m)	Réaction obtenue avec la toxine additionnée de formol et placée à l'étuve (dimensions en m/m)
Ab... Raoul	10 × 8	10 × 8
Gran... Robert.....	10 × 13	11 × 11
Le... Henriette	—	—
Col... André.....	—	—
Duch... René.....	—	—
Od... André.....	—	—
Leg... Edouard.....	12 × 18	13 × 16
Boud... Maurice.....	10 × 10	10 × 8
Gal... Jeanne.....	13 × 10	14 × 12
Br... Jean.....	—	—

(1) A plusieurs reprises, nous nous sommes adressés à M. G. Ramon qui a bien voulu nous faire profiter de sa grande expérience. Nous le remercions de son aide précieuse.

Cette expérience, il faut le reconnaître, ne constitue pas un fait décisif. Il est possible que le chauffage et l'addition de formol, sans modifier l'action du filtrat sur les téguments, modifie cependant ses propriétés antigéniques. Des recherches actuellement en cours nous permettront de préciser ces faits.

II. — IMMUNISATION PASSIVE

Chez les sujets présentant une réaction positive à la toxine, on constate, nous l'avons vu, l'absence constante d'anti-toxine dans le sérum sanguin. Par ailleurs, il résulte de notre expérience que ce sont ces sujets, et eux seuls, qui sont susceptibles de contracter la maladie.

Logiquement, on devait se demander s'il n'était pas possible de leur conférer artificiellement cette immunité par injection d'antitoxine. Cette immunisation passive vis-à-vis de la scarlatine peut être réalisée de deux façons différentes, soit en utilisant un sérum humain, soit en se servant d'un sérum de cheval artificiellement immunisé à la suite d'injections de toxine.

Nous avons fait plusieurs expériences dans le but de vérifier si une immunité pouvait être ainsi artificiellement conférée par l'un ou l'autre de ces procédés.

Nous avons tout d'abord utilisé une antitoxine d'origine animale, provenant d'un cheval progres-

sivement immunisé contre la toxine, suivant la méthode des Dick. En collaboration avec MM. Robert Debré et Henri Bonnet, nous avons déjà rapporté le mode de préparation et de titrage de ce sérum (1).

Ce sérum contenait 10.000 doses neutralisantes par centimètre cube, c'est-à-dire que un cc. était capable de neutraliser « in vitro » 10.000 doses cutanées de toxine.

Nous avons choisi un sujet manifestement réceptif vis-à-vis de la scarlatine, c'est-à-dire présentant une réaction de Dick fortement positive et dans le sérum duquel il était impossible de mettre en évidence la moindre trace d'antitoxine. Nous avons injecté à ce sujet (un enfant de 3 ans) 15 centimètres cubes de ce sérum par voie sous-cutanée. Quarante-huit heures après, nous avons pratiqué une nouvelle injection intra-dermique de toxine, et nous avons pu constater que la réaction était devenue complètement négative. De plus, nous avons fait un nouveau prélèvement de sang chez ce même sujet et constaté que le sérum contenait une proportion appréciable d'antitoxine puisqu'il neutralisait « in vitro » la toxine.

Ces expériences répétées les jours suivants nous ont permis de constater que cette immunité durait un peu plus de 15 jours. Trois semaines après cette injection, le sujet présentait à nouveau une réac-

(1) Robert DEBRÉ, Maurice LAMY et Henri BONNET. — *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 11 février 1927.

tion cutanée positive et son sérum ne contenait plus d'antitoxine décelable ; ces résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous :

DATES	RÉACTION DE DICK		Anti-toxine dans le sang	OBSERVATIONS
	1 dose cutanée	2 doses cutanées		
24-10-26	18 × 12 roug. mod.	23 × 16 roug. mod.	—	Le 25-10-26 injection de 15 cc. d'anti-toxine (150.000 doses neutralisantes)
27-10-26	—	—	+	
5-11-26	—	—	+	
15-11-26	17 × 13 roug. mod.	20 × 17 roug. mod.	—	

Cette expérience fut répétée par nous, mais en utilisant non plus un sérum de cheval, mais un sérum humain. Celui-ci fut prélevé par nous chez un adulte dont les téguments donnaient une réaction négative avec des doses très élevées de toxine (plus de 100 doses cutanées). Après avoir vérifié que cette immunité cutanée correspondait à une immunité humorale, était liée à l'existence d'une quantité importante d'antitoxine dans le sang, nous avons prélevé 50 centimètres cubes de sérum chez ce sujet et les avons injectés à un sujet réceptif, comme dans l'expérience précédente. Les résultats obtenus ont été exactement superposables et là encore nous avons obtenu une négativation de la réaction de Dick et constaté l'apparition d'anti-toxine dans le sérum sanguin. La du-

née de cette immunisation passive fut sensiblement la même : 3 semaines environ :

DATES	RÉACTION DE DICK		Anti-toxine dans le sang	OBSERVATIONS
	1 dose cutanée	2 doses cutanées		
14-10-26	17 × 13 roug. mod.	28 × 18 roug mod	0	Le 15-10-26 injection de 50 cc. de sérum humain (100.000 doses neutralisantes)
17-10-26	—	—	+	
25-10-26	—	—	+	
7 11-26	15 × 11 roug. mod.	25 × 14 roug. mod.	0	

Il nous semble que l'on peut tirer de ces faits des conclusions pratiques fort intéressantes, en ce qui concerne la prophylaxie de la scarlatine. Une immunité peut être rapidement procurée vis-à-vis de cette maladie par injection d'anti toxine. Il est plus commode d'utiliser un sérum de cheval mais, à son défaut, on pourra se servir avec avantage de sérum ou de sang humain, à condition de vérifier qu'il s'agit d'un sérum actif.

Dans un autre chapitre, nous avons montré que la teneur en anti-toxine du sérum d'un sujet déterminé pouvait être dosée indirectement, en se basant sur la réaction cutanée de ce sujet à des doses croissantes de toxine ; cette notion trouve ici une application pratique.

La question de la dose d'anti-toxine nécessaire mérite discussion. Nous estimons qu'en injectant

100.000 doses neutralisantes, nous administrons vraisemblablement un excès d'anti toxine. Seule, l'expérience permettra de démontrer si, en donnant une dose beaucoup plus faible, on se met sûrement à l'abri de l'infection.

III. LA PROPHYLAXIE ANTI-SCARLATINEUSE

La prophylaxie anti-scarlatineuse, telle qu'elle est encore à l'heure actuelle généralement appliquée, s'avère manifestement insuffisante : dans la pratique, les mesures prises se bornent à l'isolement du malade dans un pavillon de contagieux, pendant une période de 4 à 6 semaines.

Les connaissances que nous possédons actuellement sur l'immunité vis-à-vis de la scarlatine, les moyens dont nous disposons aujourd'hui pour conférer artificiellement cette immunité, doivent modifier ces méthodes.

Le problème, nous semble-t-il, doit être envisagé sous différents aspects. Tout d'abord, convient-il d'immuniser indifféremment tous les sujets réceptifs à la scarlatine ? Il semble que cela soit tout-à-fait désirable ; mais, en attendant la généralisation de cette mesure, que facilitera quelque jour l'amélioration de la technique, l'immunisation active contre la maladie s'impose chez les sujets qui,

de par leur profession, sont d'une façon permanente exposés à la contagion : infirmières, étudiants en médecine, etc...

Un autre aspect de la question est le suivant : comment envisager le problème prophylactique quand, dans une collectivité d'enfants ou dans une famille, éclate un cas de scarlatine ?

Il serait illogique d'immuniser de façon temporaire, à l'aide d'injections d'anti-toxine, tous les sujets qui ont été exposés à la contamination. L'expérience, en effet, nous enseigne que le plus grand nombre des individus qui ont été en contact avec un scarlatineux avéré ne contractent pas la maladie. La prophylaxie antiscarlatineuse, à notre avis, devrait être comprise de la façon suivante

A tous les sujets récemment entrés en contact avec un cas de scarlatine, il serait avantageux de faire simultanément une réaction de Dick et un ensemencement de la gorge ; les sujets présentant une réaction négative peuvent être considérés comme réfractaires et par conséquent n'ont à subir aucun traitement ; mais s'ils sont porteurs de germes (str. hémolytiques) (1), ils doivent être considérés comme dangereux et éloignés des sujets réceptifs.

Les individus réagissant positivement peuvent être classés en deux catégories : ceux qui héber-

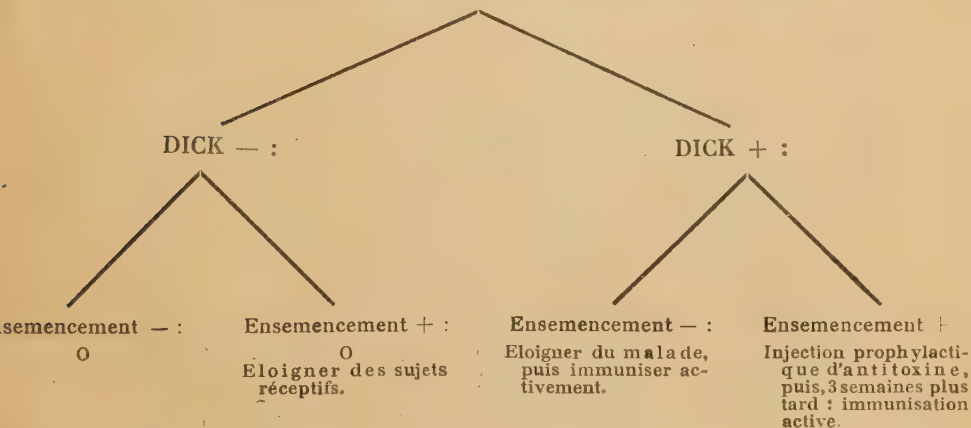
(1) Les difficultés d'identification de *streptococcus scarlatinæ* étant insurmontables dans la pratique courante, tout individu hébergeant dans son pharynx un streptocoque hémolytique, doit être en milieu épidémique, considéré comme suspect.

gent le streptocoque hémolytique et ceux qui n'ont pas été contaminés. Ces derniers n'étant pas encore infectés, il n'est pas nécessaire de les immuniser artificiellement ; il suffit de les séparer du malade ; seuls les sujets qui, à la fois, présentent une réaction de Dick positive et hébergent le streptocoque hémolytique dans leur pharynx doivent être immunisés passivement par une injection prophylactique d'anti-toxine. On peut aussi attendre quelque temps et remplacer cette injection prophylactique par une infection curative précoce, dès qu'apparaissent les premiers symptômes de la maladie : angine et élévation de température.

I. — Sujets non exposés à la contamination



II. — Sujets exposés à une contamination récente



CHAPITRE X

**Valeur et signification
de l'immunité
vis-à-vis de la toxine
L'immunité anti-toxique
et l'immunité anti-microbienne**

La discussion de la valeur de l'immunité vis-à-vis de la toxine scarlatineuse soulève un problème biologique d'ordre général, celle des rapports entre l'immunité anti-toxique et l'immunité vis-à-vis du germe producteur de cette toxine.

En ce qui concerne certaines affections, la question semble bien résolue. C'est ainsi que, dans le cas particulier de la diphtérie et aussi dans celui du tétanos, l'immunité d'un organisme vis-à-vis de la toxine traduit en même temps son immunité vis-à-vis du microbe. On admet actuellement sans discussion qu'un sujet immunisé vis-à-vis de la toxine

diphthérique, qui présente une réaction de Schick négative, c'est-à-dire dont le sérum contient une quantité d'anti-toxine suffisante pour neutraliser une dose appréciable de toxine diphtérique, ne peut pas être infecté par le bacille. Les choses se passent de façon identique dans le cas du tétanos.

En va-t-il de même en ce qui concerne la scarlatine? Un sujet immunisé contre la toxine ou plutôt contre la substance « érythrogène » du streptocoque hémolytique de la scarlatine est-il, en réalité; immunisé contre ce streptocoque lui-même?

Un certain nombre d'auteurs répugnent à admettre qu'il existe une immunité anti-streptococcique. Ils basent cette opinion sur l'observation de faits cliniques, telles les récidives, parfois multiples chez un même malade, d'une infection à streptocoques, par exemple d'un érysipèle. Cette façon de voir s'appuie aussi sur des faits expérimentaux : telle l'impossibilité d'obtenir chez l'animal, à la suite d'injections répétées de streptocoques, un sérum doué de propriétés anti-microbiennes appréciables.

Il semble, en effet, qu'une immunité valable, durable, n'existe pas vis-à-vis du streptocoque, ou tout au moins de certains streptocoques.

En va-t-il de même en ce qui concerne le streptocoque hémolytique de la scarlatine? Deux théories sont en présence qui, l'une et l'autre, ont été soutenues.

Pour certains, « streptococcus scarlatinæ » est un germe tout à fait autonome, agent spécifique d'une

maladie bien particulière, pourvu de propriétés biologiques très spéciales, caractérisé en particulier par la production d'une toxine ou tout au moins d'une substance « érythrogène ». Ce germe n'est en aucune façon comparable aux autres streptocoques avec lequel il ne présente que des analogies morphologiques et culturelles, mais bien plutôt à d'autres germes tels celui de la diphtérie. Une infection par ce streptocoque ou un contact plus ou moins occulte avec lui provoque l'apparition d'un état d'immunité solide.

Pour d'autres auteurs, la question se pose différemment et, quand il s'agit de la scarlatine, la question de l'immunité vis-à-vis de la toxine doit être complètement séparée de celle de l'immunité vis-à-vis du germe. Un sujet, disent-ils, qui a présenté une scarlatine n'est plus, au moins d'une façon très générale susceptible de présenter une seconde fois cette affection ; il est immunisé vis-à-vis de la toxine. Il en est de même d'un sujet naturellement immunisé, d'une façon occulte, à la suite de contacts répétés avec le germe ou rendu artificiellement réfractaire à la suite d'injections de toxine, d'une façon plus générale d'un sujet présentant une réaction de Dick négative. Mais, si l'on accepte l'hypothèse de ces auteurs, à cette immunité anti-toxique n'est pas liée une immunité anti-microbienne. Un tel sujet peut être infecté par le streptocoque responsable de la scarlatine. L'état réfractaire qu'il possède vis-à-vis de la toxine l'empêchera simple-

ment de présenter les phénomènes couramment attribués à la toxine, notamment l'éruption cutanée et l'exanthème. Mais il est capable de subir des infections sévères, par exemple des angines extrêmement sérieuses éventuellement aggravées de multiples complications. Franklin A. Stevens et A. R. Dochez (1) ont récemment insisté sur l'existence de ces infections de la gorge sans exanthème, sous la dépendance du streptocoque de la scarlatine.

Cette discussion ne présente pas seulement un intérêt théorique considérable qui d'ailleurs dépasse les limites de la scarlatine. Elle offre encore, en ce qui concerne spécialement cette maladie, un intérêt pratique immédiat. En effet, si l'on admet la seconde hypothèse, on remet en question la valeur de l'immunisation active à l'aide de la toxine.

L'avenir seul se chargera de départager les partisans de l'une ou l'autre de ces théories. Il suffira de surveiller avec attention les collectivités dont les membres sont naturellement immuns ou ont été artificiellement immunisés contre la toxine, pour voir si dans ces agglomérations éclatent avec une anormale fréquence des cas d'angines graves, des infections présentant toute la symptomatologie d'une scarlatine sauf l'éruption muqueuse et cutanée, et causées par le streptocoque hémolytique. Le

(1) Franklin A. STEVENS et A. R. DOCHEZ. — Occurrence of throat infections with *Streptococcus Scarlatinae* without a rash. *Journ. Am Méd. Assoc.*, 10 avril 1926.

recul nous fait défaut pour porter un jugement sur ce point.

Nous n'avons pas, à vrai dire, été frappés par l'anormale fréquence des angines dans les collectivités où nous avons artificiellement immunisé les sujets et dans lesquelles la scarlatine avait fait son apparition à différentes reprises les années précédentes.

Nous avons, par un autre procédé, cherché à vérifier, autant que possible, s'il existait un parallélisme entre ces deux sortes d'immunité. Nous nous sommes demandé si les sujets qui, au décours de leur scarlatine, présentaient des complications indiscutablement dues au streptocoque hémolytique (otite, adénites cervicales, etc...) n'étaient pas précisément ceux dont l'immunité vis-à-vis de la toxine était la plus faible. En dosant systématiquement l'immunité anti-toxique de nos convalescents, indirectement par les injections intra-dermiques de toxine et parfois directement par l'étude des propriétés neutralisantes de leur sérum, nous avons pu nous rendre compte que, d'une façon générale, les sujets qui présentaient ces complications paraissaient être ceux qui possédaient l'immunité anti-toxique la plus faible. On en jugera d'après la statistique ci-dessous :

Dans une première série comprenant 15 convalescents de scarlatine, 13 présentent une réaction négative, même en employant de grosses quantités de toxine (10 doses cutanées).

L'un réagit positivement à l'injection de 4 doses cutanées. Le dernier, chez qui l'injection de 2 doses provoque une réaction, souffre de complications (otite, adénite cervicale) dues au streptocoque hémolytique.

Dans une 2^e série englobant 12 convalescents, 9 indemnes de complications, réagissent négativement à l'injection de quantités élevées de toxine (20 doses cutanées). Trois, victimes de complications causées par le streptocoque hémolytique, présentent une immunité beaucoup plus faible. La lecture des deux tableaux annexés permet de se rendre compte aisément de ces faits.

Il serait imprudent de tirer de ces quelques observations des conclusions fermes, mais il semble résulter de cette expérience qu'il existe un lien entre l'immunité vis-à-vis de la toxine et l'immunité vis-à-vis du streptocoque de la scarlatine : des sujets qui possèdent une forte immunité antitoxique semblent pouvoir être moins facilement que les autres infectés par le microbe.

Dosage de l'immunité chez des convalescents de scarlatine (1^{re} Série)

NOM DE L'ENFANT	JOUR DE LA MALADIE	RÉSULTATS OBTENUS APRÈS INJECTION INTRA- DERMIQUE DE TOXINE				DOSAGE DE L'ANTI- TOXINE SANGUINE	COMPLICATIONS
		1 dose	2 doses	4 doses	10 doses		
Ar... Gab.....	21°	—	—	—	—	recherche non faite	0
Cond... Lucien.	22°	—	—	—	—	+ +	0
Doll... Raym...	40°	—	—	—	—	recherche non faite	0
Ma... Jeanne..	23°	—	—	—	—	»	0
Berth.. Marcell.	20°	—	—	—	—	»	0
Van Wyns An- toinette.....	27°	—	+	+	+	+	otite, adénite cervicale (Strep. hémolytiq.)
Sav... Robert.	28°	—	—	—	—	recherche non faite	0
Roubs... Albert	17°	—	—	—	—	»	0
Lan... Roger..	25°	—	—	—	—	+ +	0
Troud... Louis.	29°	—	—	—	—	recherche non faite	0
Cy... Robert..	33°	—	—	—	—	»	0
L... Henri....	42°	—	—	—	—	»	0
Ksen... Robert.	45°	—	—	+	+	+	0
Br... Lucien..	19°	—	—	—	—	+ +	0
Da... Marcelle.	25°	—	—	—	—	recherche non faite	0

Dosage de l'immunité chez des convalescents de scarlatine (2^e série)

NOM DE L'ENFANT	JOUR DE LA MALADIE	RÉSULTATS OBTENUS APRÈS INJECTION INTRADERMIQUE DE TOXINE						COMPLICATIONS
		1 dose	2 doses	4 doses	10doses	20 doses		
Lec .. Louis..	34 ^o	—	—	—	—	—	0	
Jer... Eugène.	34 ^o	—	—	—	—	—	0	
Dall... Marcel.	41 ^o	—	—	—	—	—	0	
Led... Jacques	28 ^o	—	—	—	—	—	0	
Bec... Robert.	19 ^o	—	—	—	—	—	0	
Lat... Claudine	43 ^o	—	+	+	+	+	otite, adénite cervicale	
... Lucien.	22 ^o	—	—	+	+	+	pleurésie purulente	
Dan... Marthe.	40 ^o	—	—	—	—	—	0	
Jaf... Yvonne.	20 ^o	—	—	—	—	—	0	
Mac... Renée.	23 ^o	—	—	—	—	—	0	
Ch... Pierre..	41 ^o	—	—	—	—	—	0	
Dar... Jacques.	29 ^o	—	—	+	+	+	otite	



Conclusions

I. La mise en pratique de la réaction de Dick nécessite une technique impeccable. Il faut éviter de nombreuses erreurs dans le choix des germes, dans celui des milieux de culture, dans la préparation et le titrage de la toxine, dans la technique même de l'intradermo-réaction, enfin dans la lecture des résultats.

II. L'épreuve proposée par G. F. et G. H. Dick peut être avantageusement modifiée sur certains points. En particulier, l'utilisation d'une dose double de toxine donne des résultats beaucoup plus nets.

III. La réaction de Dick repose sur un fondement biologique solide ; elle traduit la présence ou l'absence d'anti-toxine dans le sérum.

IV. Le pourcentage des réactions positives varie dans d'importantes proportions avec l'âge des sujets étudiés et le milieu choisi. De telles variations s'expliquent aisément par l'« immunisation spontanée occulte ».

V. La réaction de Dick est un excellent indicateur de la réceptivité vis-à-vis de la scarlatine. Dans la pratique, seuls les sujets réagissant positivement, contractent cette maladie. Ceux qui ont eu autrefois la maladie ou qui en sont convalescents donnent une réaction négative.

Les scarlatineux en période aiguë présentent habituellement une réaction positive, à condition que l'on fasse la lecture après quatre heures et non au bout de vingt-quatre.

L'épreuve ne peut aucunement aider au diagnostic de la scarlatine.

La réaction « vire » vers le quinzième jour en même temps que l'anti-toxine apparaît dans le sérum.

VI. La réaction est remarquablement fixe chez un même sujet en dehors de la scarlatine. Cependant, sous certaines influences, et en particulier après les exanthèmes, on peut observer une modification temporaire de la réaction.

VII. Il existe chez le nourrisson, une immunité anti-scarlatineuse ; celle-ci est transmise par hérédité. L'immunité de la mère et celle de l'enfant sont en général parallèles. Celle du nourrisson, essentiellement temporaire, disparaît au bout de quelques mois.

VIII. Il est possible, à l'aide d'injections de quantité croissantes de toxine, de doser indirectement l'anti-toxine sanguine. Cette méthode permet de

choisir les sérums destinés à la prophylaxie et au traitement de la maladie et aussi à la production du phénomène de Schultz et Charlton.

IX. L'immunisation active contre la scarlatine à l'aide d'injections sous-cutanées de toxine est possible. L'administration d'anti-toxine permet une immunisation passive temporaire. Ces faits trouvent d'importantes applications dans la prophylaxie de la maladie.

X. Il semble qu'il existe une corrélation entre l'immunité vis-à-vis de la toxine et l'immunité vis-à-vis du germe lui-même. Les sujets présentant une forte immunité anti-toxique paraissent pouvoir être difficilement infectés par le microbe.

Vu, le Doyen,

Vu, le Président,

ROGER.

LÉON BERNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY.



Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION.....	17
CHAPITRE I. — LA TECHNIQUE DE LA RÉACTION DE DICK.....	24
Choix des germes.....	26
Choix du milieu de culture.....	28
Préparation, épuration et conservation de la toxine.....	30
Titrage de la toxine.....	31
Technique de l'intra-dermo réaction.....	34
Lecture de la réaction.....	35
CHAPITRE II. — ETUDE DE CERTAINS POINTS DE TECHNIQUE. — MODIFICATION PROPOSÉE.....	38
Discussion sur la pluralité des toxines du streptocoque de la scarlatine.....	38
Inactivation de la toxine. — Injection de contrôle.....	42
Siège d'élection de l'injection intra-dermique.....	44
La dose cutanée.....	46
CHAPITRE III. — SIGNIFICATION BIOLOGIQUE DE LA RÉACTION DE DICK	52
Réaction de Dick et phénomène de Schultz et Charlton...	53
Neutralisation de la toxine (Extinction de la réaction de Dick).....	55
CHAPITRE IV. — IMMUNITÉ VIS-A-VIS DE LA SCARLATINE ET RÉACTION DE DICK.....	57
Variations suivant l'âge.....	57
Variations avec le milieu.....	66
CHAPITRE V. — SCARLATINE ET RÉACTION DE DICK.....	74
Valeur de la réaction de Dick comme indicateur de la réceptivité à la scarlatine.....	74
Réactions pratiquées chez les sujets ayant des antécédents de scarlatine.....	82
Réactions observées chez les convalescents de scarlatine.	84
La réaction de Dick au début de la scarlatine.....	85

Etablissement de l'immunité. — "Virage" de la réaction	90
Recherche de la toxine dans le sang et le sérum des scarlatineux	92
CHAPITRE VI. — INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS NON SPÉCIFIQUES SUR LA RÉACTION DE DICK	94
Réaction de Dick et injections sériques	94
Réaction de Dick et états cachectiques	95
Influence d'une hospitalisation prolongée	96
Réaction de Dick et maladies infectieuses	97
Négativation de la réaction de Dick sous l'influence de diverses éruptions cutanées	100
Réapparition d'une ancienne réaction de Dick à l'occasion d'un exanthème	103
Valeur de la réaction de Dick pour le diagnostic de la scarlatine.	109
CHAPITRE VII. — LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE DE L'IMMUNITÉ. ..	110
CHAPITRE VIII. — LE DOSAGE DE L'IMMUNITÉ.	116
CHAPITRE IX. — L'IMMUNISATION CONTRE LA SCARLATINE	123
Immunisation active	123
Immunisation passive	136
La prophylaxie anti-scarlatineuse	140
CHAPITRE X. — VALEUR ET SIGNIFICATION DE L'IMMUNITÉ VIS-A-VIS DE LA TOXINE. — L'IMMUNITÉ ANTI-TOXIQUE ET IMMUNITÉ ANTI-MICROBIENNE	144
CONCLUSIONS	153
TABLE DES MATIÈRES	157

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette
